Journal of Metallurgical and Materials Engineering, 35, 4. 2024. (45-78)

Ferdowsi University of Mashhad

Journal of Metallurgical and Materials Engineering

https://jmme.um.ac.ir

Iron&Steel Society of Iran

Metal-Phenolic Networks as Antimicrobial and Anticancer Bio interfaces in Bio-Medical Applications*

Research Article

Shaghayegh Kohzadi[1], Zahra. Mohammadi[2]

DOI: 10.22067/jmme.2024.88514.1150

1- Introduction

Metal-phenolic networks (MPNs) exhibit broad applicability in the realm of biomedicine due to their unique hybrid structure. By integrating the beneficial properties of polyphenols with metal ions, these materials offer distinct advantages such as tunable composition and pore size, along with favorable biocompatibility. MPNs can be synthesized through straightforward methods, which enable efficient interaction with biological molecules, making them particularly attractive for a wide range of biomedical applications, including tissue regeneration and antimicrobial therapies. Moreover, the potential of MPNs extends to their use as targeted drug delivery systems and in cancer therapy, further emphasizing their multifunctionality to enhance human health. Specifically in tumor treatment, MPNs serve dual purposes, they can act effectively as drug carriers or as photothermal agents.

2- Structure and Properties of Metal-Phenol Networks

These networks are created through the coordination of phenolic ligands with metal ions, allowing for customizable properties and capabilities tailored to specific applications (Fig. 1). One of the standout features of MPNs is their remarkable adhesion capabilities, which facilitates their application as coatings on diverse substrates. This quality paves the way for varied implementations in both antimicrobial and anticancer therapies, emphasizing their versatility and potential impact in medical science.

3- Types of Materials Based on Metal-Phenolic Network

MPNs can be synthesized through a straightforward and efficient method that involves the physical mixing of positively charged metal ions with the electron-rich phenolic hydroxyl groups of polyphenols, resulting in the formation of nanoscale to microscale particles. Furthermore, if a mold is used, these networks can be effectively deposited into various shapes such as flat, spherical, or irregular, which enables applications in coatings, films, and capsules.

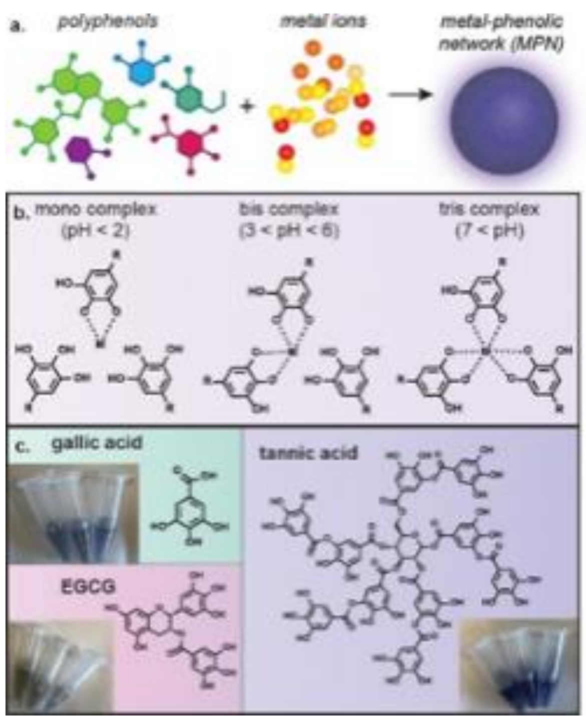


Figure 1. Different structures of polyphenols and the molecular structure of polyphenol gallic acid, tannic acid and epigallocatechin gallate

4- Biomedical Application of Metal-Phenol Networks

1- 4 - Bioactive Interface

Rapid progress in materials science has facilitated the creation of various coatings designed to modify surface

---

*Manuscript received June 15, 2024, Revised July 17, 2024, Accepted October 21, 2024.

[1] PhD Candidate, Bioceramic and Implant Laboratory, Department of Life Science Engineering, Collage of Interdisciplinary Science and Technology, University of Tehran, Tehran, Iran.

[2] Corresponding Author: Associate Professor, Faculty member, Bioceramic and Implant Laboratory, Department of Life Science Engineering, Collage of Interdisciplinary Science and Technology, University of Tehran, Tehran, Iran.
Email: mohamadiz@ut.ac.ir

characteristics. Bioactive coatings, in particular, have attracted considerable attention in the biomedical field due to their role in mediating interactions between materials and biological environments. Consequently, these coatings significantly impact the performance of modified materials and outcomes in biomedical fields. MPNs are notably advantageous because of their superior biocompatibility, making them suitable for a wide range of biological interfaces, and they can effectively coat various substrates, including nanoparticles and scaffolds. Additionally, the incorporation of MPNs with different elemental substances enhances texture and specific functional properties, such as improved anticoagulation, re-endothelialization, and anti-stenotic effects in stents, while incorporation of radioactive metal ions opens new avenues for imaging and therapeutic applications.

1-1- 4 - Antibacterial Surfaces

The diverse properties of MPNs arise from the plentiful presence of polyphenols and metal ions, which expands their application in biomedical therapies. Historically, metal ions have been widely used in antimicrobial applications, primarily by exerting lethal effects on bacteria via direct interaction and generation of reactive oxygen species. Consequently, MPNs may serve as a more favorable alternative to antibiotics for the treatment of challenging bacterial biofilm infections (Fig. 2, Table 1).

2-1- 4 - Bone Tissue Regeneration

MPNs are effectively employed to modify metallic bone implants, especially magnesium-based alloys, which are extensively investigated for their potential as degradable bone implant. These alloys not only offer mechanical support for bone tissue but also facilitate regeneration by releasing magnesium ions. Furthermore, MPN coatings provide a swift and cost-effective approach to diverse substrates, including bulk materials, nanostructures, and biological interfaces. Natural polyphenols, with their phenolic hydroxyl groups, enhance tissue adhesion and exhibit antioxidant, anti-inflammatory, and antimicrobial properties, while metal ions like magnesium and zinc contribute crucial osteogenic and antibacterial effects, ultimately supporting bone formation and orthopedic treatment.

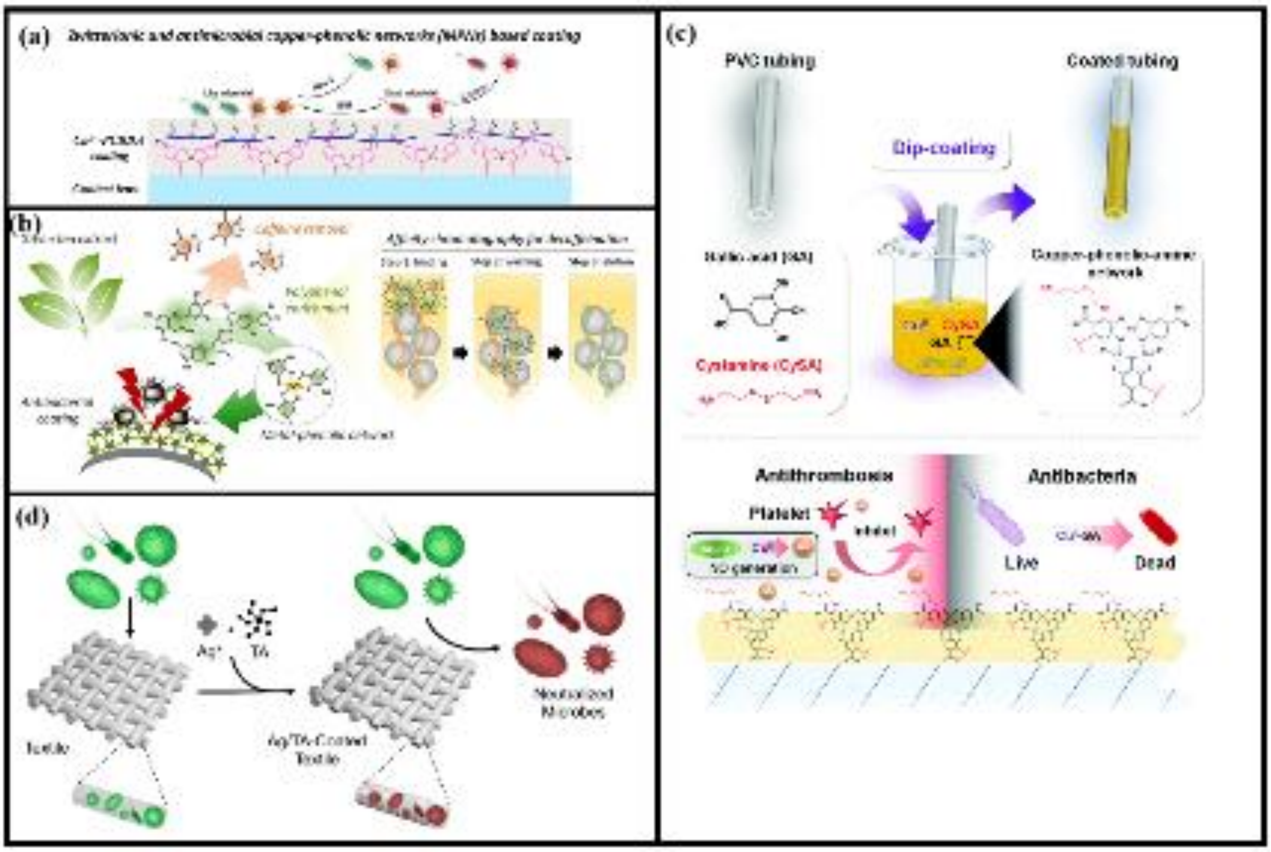


Figure 2. Schematic images: (a) Coating based on copper-phenolic network with antimicrobial and zwitterionic properties, (b) MPNs film of green tea, (c) Antibacterial and anti-clotting coating based on MPNs, (d) MPNs based coating on textile fibers

Table 1. Examples of different forms of biomaterials based on MPNs as antibacterial surfaces

Sample Code	Substrate	Phenolic Part	Metal Ion	Properties
TA/Cu-PEG	Composite	Tannic acid	Cu^{2+}	-Low cytotoxicity -High tissue compatibility -Anti-sediment -Antibacterial
Cu^{2+}-PCBDA	Contact lens	Poly (carboxyl betaine-codopamine methacrylamide)	Cu^{2+}	-High wettability -Low protein absorption -antimicrobial
AgPG	Catheter	Phenyltriol	Ag^{+}	-Anti-thrombosis -Anti-infection
Cu^{II}–GA/CySA	Catheter	Gallic acid	Cu^{2+}	-Antibacterial -Biocompatible
Ag/TA	Textiles	Tannic acid	Ag^{+}	-Antimicrobial

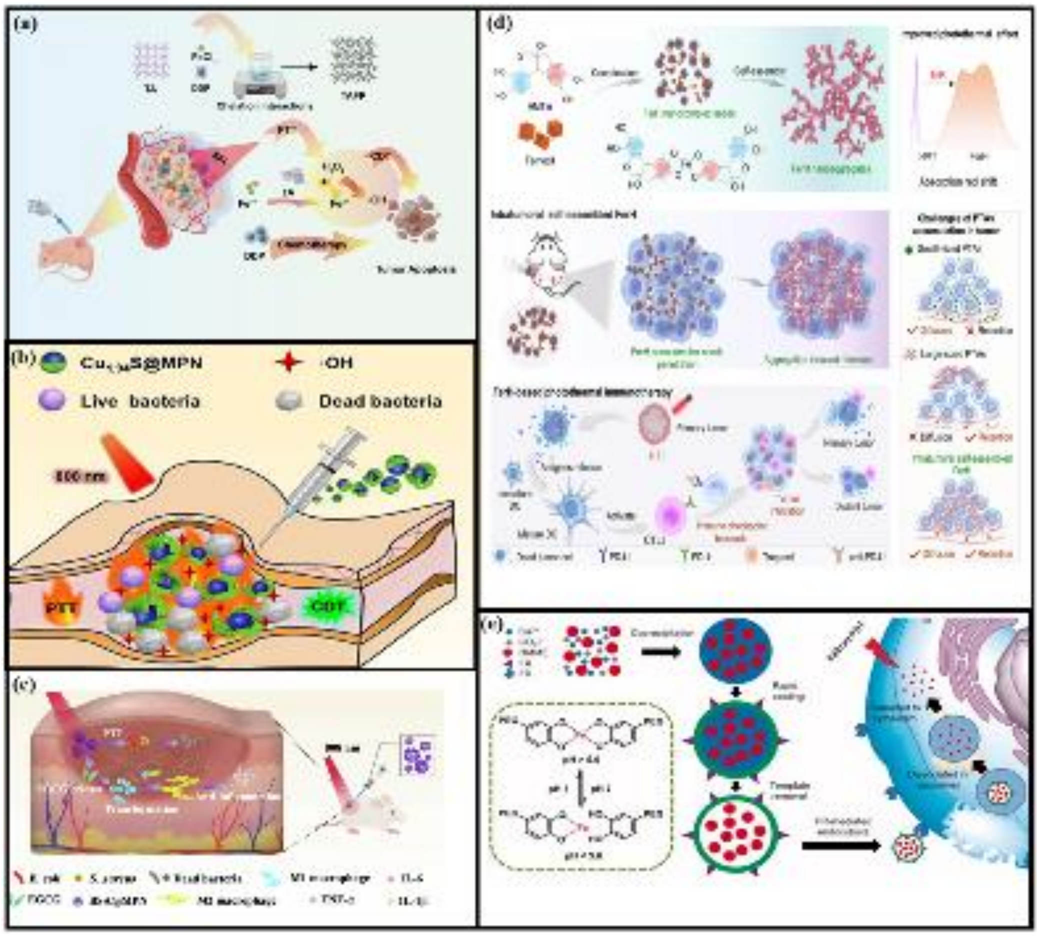


Figure 3. Schematic images of: (a) Nanocomposite containing iron / tannic acid network used in chemotherapy, (b) Cu1.94S nanoparticles with iron / tannic acid network in photothermal therapy, (c) Bovine serum nanoreactor containing iron / epigallocatechin gallate network as a photothermal agent, (d) FerH intratumoral self-assembly nanostructure consisting of iron / tannic acid network, (e) pH-sensitive polyethylene glycol capsules contain calcium-hematoporphyrin monomethyl ether network

3-1- 4 - Skin Tissue Regeneration

To enhance the efficacy of wound healing, dressing materials are employed to create an optimal environment for cellular regeneration while safeguarding the wound site from bacterial invasion. MPNs are commonly incorporated with various components, including chitin,

sodium alginate, chitosan, silk fibroin, and polyacrylamide, to modify their functional properties. In addition to silver ions, other metal ions like copper, iron, and zinc also exhibit antimicrobial properties and are used in MPN systems for wound healing purposes. Polyphenols contribute to chronic wound management by alleviating oxidative stress and regulating excessive inflammation.

2- 4 - Diagnosis and Treatment of Cancer

1-2-4- Photothermal Therapy and Combined Treatments

Photothermal therapy, an innovative non-invasive technique, converts light energy into heat, leading to the disruption of bacterial membranes and the irreversible death of bacteria. Moreover, multifunctional MPN composites possess remarkable photothermal properties, and strategies using photothermal or photodynamic therapy have effectively managed bacterial infections while minimizing damage to adjacent healthy tissues, indicating potential applications in infectious diseases control and advancing intelligent and programmable approaches in future research. Additionally, photothermal therapy is generally more cost-effective compared to other treatment options. Researchers are working to integrate photosensitizers into MPNs for targeted drug delivery and enhanced tumor retention (Fig. 3). The selection of polyphenols is crucial because their specific functions can lead to synergistic effects in cancer treatment rather than just additive benefits, necessitating the incorporation of specific ligands that selectively bind to tumor surface receptors.

2-2- 4 - Drug Delivery. The drug loading capacity of MPNs enables them to perform various therapeutic functions, including conventional chemotherapy, photodynamic therapy, and photothermal therapy. Furthermore, the unique properties of phenolic compounds, such as pH responsiveness and metal chelation, make them effective nanomaterials for biomedical applications and allow long-term circulation in the bloodstream, while their isolation in acidic environments facilitates targeted drug release within tumors, reducing unwanted side effects.

3-2- 4 - Tumor Imaging. The utilization of MPNs in imaging-guided precision medicine has garnered considerable research attention in recent years. By leveraging the unique characteristics of metal ions and incorporated materials, diverse medical imaging techniques, including photoacoustic imaging, are being explored in conjunction with MPNs.

5- Conclusion

Engineered MPNs must be structurally robust to ensure long-term delivery, with considerations to respond to the tumor microenvironment and personalized designs to accommodate individual patient differences. This review provides an overview of the development and utilization of MPNs in biomedicine

مهندسی متالورژی و مواد

https://jmme.um.ac.ir/

انجمن آهن و فولاد ایران

دانشگاه فردوسی مشهد

شبکه‌های فلزی ـ فنولی به عنوان رابط زیستی ضدمیکروبی و ضدسرطانی در کاربردهای زیست‌پزشکی*

مقاله پژوهشی

شقایق کهزادی[۱] زهرا محمدی[۲]

DOI: 10.22067/jmme.2024.88514.1150

چکیده *شبکه‌های فلزی ـ فنولی، یک سیستم شبکه ترکیبی آلی ـ معدنی در حال ظهورند که به تدریج در سال‌های اخیر توسعه یافته است و با استفاده از هماهنگی بین یون‌های فلزی و لیگاندهای آلی حاوی گروه‌های فنول، مانند گالول یا کاتکول، ویژگی‌های چند منظوره عالی نظیر خواص ضدالتهابی، آنتی‌اکسیدانی و ضدباکتریایی را از خود نشان داده‌اند. این مواد خواص سطح را به طور قابل توجهی تغییر می‌دهند و می‌توانند منجر به بهبود عملکرد در رفتارهایی مانند مقاومت به خوردگی، آب‌گریزی، زیست‌سازگاری و اتصال مولکول‌های خاص به سطوح مختلف از جمله فلزات، اکسیدها، پلیمرها و مواد زیستی شوند. علاوه بر این، شبکه‌های فلزی ـ فنولی به دلیل فرایند سنتز آسان، زیست‌سازگاری عالی و خواص ضدمیکروبی برجسته ناشی از حضور پلی‌فنول‌ها و یون‌های فلزی، توجه گسترده‌ای را در جلوگیری از عفونت‌ها و ایجاد روش‌های درمانی پیشرفته سرطان به خود جلب کرده‌اند. هدف این مقاله، مروری بر کاربردهای اخیر زیست‌پزشکی شبکه‌های فلزی ـ فنولی در ساختارهای مختلف با تمرکز بر خواص ذاتی آن‌ها از جمله خواص ضدمیکروبی و ضدسرطانی جدید است.*

واژه‌های کلیدی شبکه‌های فلزی ـ فنولی، رابط زیستی، ضدمیکروب، ضدسرطان.

Metal-Phenolic Networks as Antimicrobial and Anticancer Biointerfaces in Bio-Medical Applications

Shaghayegh Kohzadi Zahra. Mohammadi

Abstract *Metal-phenolic networks are an emerging organic-inorganic hybrid network system that has been gradually developed in recent years through the coordination between metal ions and organic ligands containing phenolic groups, such as gallol or catechol. These networks exhibit exceptional multifunctional properties, specifically anti-inflammatory, antioxidant, and antibacterial functions. These materials greatly change the surface characteristics, resulting in improved performance in areas such as anti-corrosion, hydrophobicity, biocompatibility, and binding of specific molecule on various surfaces, including metals, oxides, polymers and biological materials. Furthermore, phenolic metal networks have attracted considerable attention in the field of infection prevention and advanced cancer therapies due to their easy synthesis process, remarkable biocompatibility, and outstanding antimicrobial properties facilitated by polyphenols and metal ions. The aim of this article is to provide an overview of the recent biomedical applications of phenolic metal networks in different structures, with a particular focus on their inherent characteristics, including novel antimicrobial and anticancer properties.*

Keywords Metal-Phenolic Networks, Biological Interface, Anti-Microbial, Anti-Cancer.

* تاریخ دریافت مقاله ۱۴۰۳/۳/۲۶ و تاریخ پذیرش آن ۱۴۰۳/۴/۲۷ می‌باشد.

(۱) دانشجوی دکتری بیومواد، آزمایشگاه تخصصی بیوسرامیک و ایمپلنت، دانشکدگان علوم و فناوری‌های میان رشته‌ای، دانشگاه تهران، تهران.

(۲) نویسنده مسئول، دانشیار بیومواد و مهندسی بافت، آزمایشگاه تخصصی بیوسرامیک و ایمپلنت، دانشکدگان علوم و فناوری‌های میان رشته‌ای، دانشگاه تهران، تهران.

Email: mohamadiz@ut.ac.ir

مقدمه

شبکه‌های فلزی ـ فنولی به عنوان یک شبکه شیمیایی هیبریداسیون آلی ـ معدنی، به صورت اشکال مختلف مواد (پوشش، هیدروژل، نانوذرات و کپسول) وجود دارند و انواع گوناگون بیومواد با توجه به سناریوهای متنوع مورد نیاز برای اهداف زیستی، نقش‌های مربوطه را ایفا می‌کنند. در عین حال، فرایند آماده‌سازی ساده و سریع شبکه‌های فلزی ـ فنولی، شیمی‌سبز است که منحصربه‌فردترین مزیت آن، ترکیب خواص پلی‌فنول‌ها و یون‌های فلزی با هم است که به طور متقابل این خواص اصلاح شده یا به صورت هم‌افزایی عملکرد یکدیگر را بهبود بخشیده است و در نتیجه، خواص و نقش‌آفرینی عملکردی بهتری در مقایسه با همین مواد به شکل منفرد و مستقل از خود نشان می‌دهند [1]. شبکه‌های فلزی ـ فنولی دارای ساختارهای پیچیده فوق مولکولی هستند که از هماهنگی بین یون‌های فلزی و لیگاندهای فنولی تشکیل می‌شوند و دارای ترکیب و اندازه منافذ کنترل شده، پاسخ‌دهی به محرک‌ها، نفوذپذیری، پایداری حرارتی و سایر خواص مفید مناسب می‌باشند. به دلیل فراوانی پلی‌فنول‌های طبیعی و انتخاب گسترده یون‌های فلزی، شبکه‌های فلزی ـ فنولی راه جدیدی را برای طراحی طیف وسیعی از مواد کاربردی ارائه می‌دهند [1,2].

این شبکه‌ها ذاتا می‌توانند با مولکول‌های زیستی تعامل داشته باشند و رفتار سلولی و فعالیت‌های بیولوژیکی را کنترل کنند [2]، بنابراین بسیاری از گزارش‌های تحقیقاتی بر استفاده از پوشش‌های شبکه‌های فلزی ـ فنولی به عنوان رابط‌های زیست-فعال متمرکز شده‌اند. به عنوان مثال داربست‌های اصلاح شده با شبکه‌های فلزی ـ فنولی ممکن است با تحریک سلول‌های استخوانی و تشکیل رگ‌های خونی، بازسازی بافت را تقویت کنند [3-6].

به طور خاص از جنبه ضدباکتریایی، پلی‌فنول‌ها و یون‌های فلزی، هر دو دارای خواص ضدباکتریایی ذاتی هستند و به صورت هم‌افزایی عمل می‌کنند [7]، هر چند در برخی از شبکه-های فلزی ـ فنولی اثرات فتوترمال منحصربه‌فردتری برای مبارزه با میکروارگانیسم‌ها وجود دارد. به طور کلی، به دلیل مشکلات فعلی مقاومت باکتریایی و سوء مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها، این سیستم دارای مزایای قابل توجهی در کنترل میکروارگانیسم‌ها در زمینه‌های زیست‌پزشکی است [8].

در سی سال اخیر، نانوپزشکی با هدف توسعه رویکردهای جدید برای تشخیص و درمان بیماری سرطان به سرعت در حال توسعه بوده است. مواد نانومهندسی با ساختارها، خواص و رفتارهای انحصاری و منحصربه‌فرد می‌توانند به عنوان بسترهای درمانی برای سلامت انسان مورد بررسی قرار گیرند. به علت استفاده مکرر از شبکه‌های فلزی ـ فنولی جهت اصلاح پوشش سطحی حامل‌های داروها و ایجاد ویژگی‌های مطلوبی همچون چسبندگی، انعطاف‌پذیری، رهایش آسان دارو و حفاظت از مولکول‌های دارو در برابر ایجاد سمیت بافتی باعث شده که محققان نانوسیستم‌های مختلفی را برای رهایش هدفمند دارو توسعه دهند [9]. علاوه بر این، شبکه‌های فلزی ـ فنولی به شکل نانوذرات و نانومجموعه‌هایی استفاده می‌شوند که تحت کپسوله‌سازی هم‌زمان با دارو، با رسیدن به محل تومور به عنوان پاک‌کننده‌های رادیکال‌های آزاد یا کاتالیزورها برای دستیابی به اثرات درمانی هم‌افزایی شده و فزاینده آزاد می‌شوند [10] و به شکل مؤثری در درمان تومور کاربرد دارند. شبکه‌های فلزی ـ فنولی در فرایند فتوترمال‌تراپی، داروها را به وسیله پوشش‌ها یا در کپسول‌های پر شده به محل تومور منتقل می‌کنند [11] و به دلیل راندمان تبدیل فتوترمال عالی، اغلب با گرم شدن در محل تومور به کمک تابش لیزر به عنوان عوامل فتوترمال برای نابودی سلول‌های تومور استفاده می‌شوند [12,13]. آن‌ها همچنین به صورت عوامل حساس کننده نور در فتودینامیک‌تراپی مورد بهره-برداری قرار می‌گیرند که معمولا با واکنش فنتون اثر هم‌افزایی دارند و به طور قابل توجهی تأثیر درمانی فتوترمال‌تراپی را افزایش می‌دهند و در عین حال که از سلول‌های طبیعی محافظت می‌کنند می‌توانند به طور مؤثری سلول‌های تومور را از بین ببرند [14,15].

شبکه‌های فلزی ـ فنولی، بر اساس هماهنگی بین لیگاندهای فنولی و یون‌های فلزی، بدون هیچ کمکی از گرما، الکتریسیته یا حلال‌های خاص به صورت حامل‌های مؤثر و امیدوار کننده برای تحویل دارو ساخته می‌شوند [16]. از طرف دیگر، به دلیل قابلیت چسبندگی عالی پلی‌فنول‌ها، شبکه‌های فلزی ـ فنولی را می‌توان بدون در نظر گرفتن ساختار و شکل، روی بسترها یا رابط‌های

مختلف که به عنوان الگو عمل می‌کنند پوشش داد [17,18]. نانو پوشش شبکه‌های فلزی ـ فنولی ممکن است خواص ویژه و مطلوبی را در بسترهای اصلی به وجود آورند. در همین حال، در برخی از طرح‌ها، قالب‌ها را می‌توان به راحتی حذف کرد که در نتیجه منجر به تشکیل کپسول‌های شبکه‌های فلزی ـ فنولی می‌شود. با تغییر انواع پلی‌فنول‌ها، یون‌های فلزی یا محموله‌های محصور شده، شبکه‌های فلزی ـ فنولی می‌توانند عملکردهای مختلفی داشته باشند [19-21]. در این مقاله به مرور شبکه‌های فلزی ـ فنولی در اشکال متفاوت به عنوان رابط زیست‌فعال در کاربردهای ضدمیکروبی و ضدسرطان پرداخته خواهد شد.

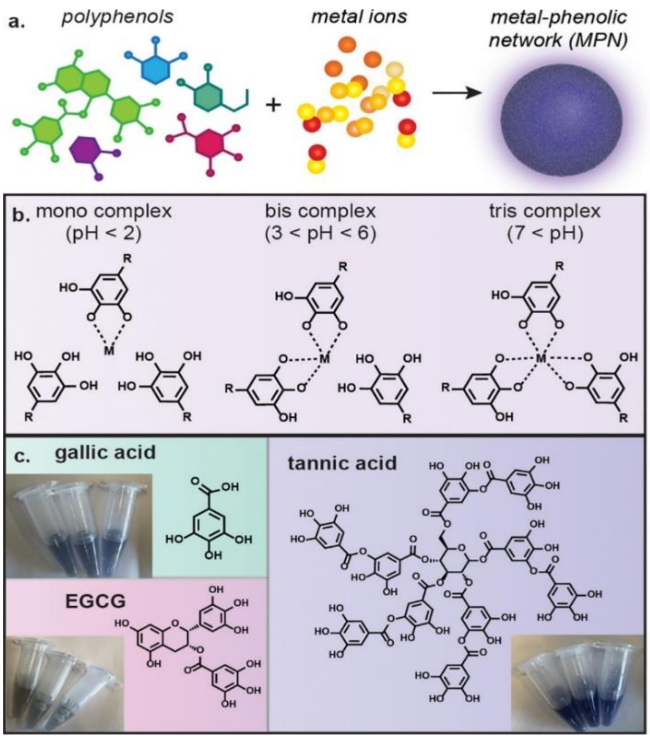
ساختار و ویژگی‌های شبکه‌های فلزی ـ فنولی

شبکه‌های فلزی ـ فنولی ساختارهای شبکه فوق مولکولی متشکل از یون‌های فلزی‌اند که با لیگاندهای فنولی هماهنگ شده‌اند. پلی‌-فنول‌ها، متابولیت‌های ثانویه‌ای هستند که به طور گسترده در میوه‌ها و سبزیجات توزیع می‌شوند. پلی‌فنول‌های طبیعی، مولکول‌های آلی مشتق شده از گیاهان هستند که ساختار آن‌ها با حضور دو یا چند واحد فنولی مشخص می‌شود [22]. فنول، ساختار ستون فقرات پلی‌فنول‌ها، به مولکولی اطلاق می‌گردد که توسط یک حلقه فنیل یا بنزنوئید آروماتیک تشکیل شده است و به یک گروه هیدروکسیل متصل می‌شود. دو نوع پلی‌فنول که دارای ساختارهای با وزن مولکولی بالا و پایین هستند وجود دارد. به طور معمول، پلی‌فنول‌های با وزن مولکولی ۴۰۰۰–۵۰۰ دالتون، حلقه‌های آروماتیک متعدد و حلالیت متوسطی در آب نشان می‌-دهند. در مقابل، ساختارهای با وزن مولکولی کم، با حداقل دو گروه هیدروکسیل و یک یا چند حلقه آروماتیک، عمدتا در گیاهان یافت می‌شوند که به عنوان پلی‌فنول‌های گیاهی شناخته شده‌اند [23]. بسته به ساختار شیمیایی، پلی‌فنول‌های طبیعی را می‌توان به کلاس‌های مختلف؛ فلاونوئیدها، اسیدهای فنولیک، استیلبن، لیگنان‌ها و گالیک‌اسید تقسیم کرد. این پلی‌فنول‌های طبیعی عملکردهای زیست‌پزشکی بسیار خوبی دارند و می‌توانند نه تنها در زمره عوامل درمانی برای بیماری‌های ضدتومور، آنتی‌-اکسیدان، ضدالتهاب و ضدباکتریایی استفاده شوند، بلکه به عنوان اجزای اصلی هم نقش مهمی ایفا می‌کنند [24].

پلی‌فنول‌های طبیعی از طریق مکانیسم‌های متعددی فعالیت ضدتوموری مؤثری را برای انواع رده‌های سلولی سرطانی نشان می‌دهند [25]، با این حال، برخی از آن‌ها پایداری فیزیولوژیکی پایین و فراهمی زیستی ضعیفی دارند که کاربردهای زیست-پزشکی آن‌ها را تا حد زیادی محدود می‌کند [26]. مطالعات در مورد افزایش فراهمی زیستی پلی‌فنول درمانی از طریق انواع مختلفی از تغییرات کووالانسی، مانند متیلاسیون، هیدروکسیلاسیون، اسیلاسیون، و گالویلاسیون در حال انجام است [27]. اخیرا توجهات بسیاری به مهندسی مواد فنولی پیشرفته معطوف شده است. خواص ذاتی ترکیبات فنولی از جمله کیلاسیون فلز، پاسخ به pH، پتانسیل ردوکس، مهار رادیکال‌های آزاد، پلیمریزاسیون و جذب نور باعث می‌شود که آن‌ها توانایی ایجاد انواع نقوش ساختاری برای تهیه مواد فنولی را داشته باشند. مواد فنولی اغلب این خواص عالی را با اثرات هم‌افزایی در کاربردهای کاتالیزوری و زیست‌پزشکی ادغام می‌کنند [28].

یون‌های فلزی در شبکه‌های فلزی ـ فنولی عمدتا یون‌های فلزی چندظرفیتی مشتمل بر برخی یون‌های فلزات نجیب، یون‌های فلزات قلیایی خاکی، یون‌های فلزات واسطه، یون‌های فلزات خاکی کمیاب و برخی یون‌های فلزات رایج هستند و نقش آن‌ها در شبکه‌های فلزی ـ فنولی به طور قابل توجهی با خواصشان مرتبط است [29,30]. به عنوان مثال، فلزات کمیاب و گران‌بها، به ویژه نقره، طلا، پلاتین و آهن دارای خواص فیزیکی و شیمیایی عالی و عملکردهای بیوشیمیایی هستند که به آن‌ها اجازه می‌دهد به عنوان عوامل ضدمیکروبی و ضدسرطان استفاده شوند [30].

تلفیق و مونتاژ شبکه‌های فلزی ـــ فنولی عمدتا بر اساس وابستگی pH پیوند لیگاند بین کاتکول است. وجود گروه‌های کاتکول در ترکیبات فنولی، محل‌های اتصال را برای کیلاسیون یون‌های فلزی فراهم می‌کنند و بسته به pH؛ مونوکمپلکس‌ها، دوکمپلکس‌ها یا سه‌کمپلکس‌ها می‌توانند تشکیل شوند (شکل ۱) [31].



شکل ۱ تصاویر مربوط به تشکیل شبکه فلزی ـ فنولی [31]
ساختارهای مختلف پلی‌فنول‌ها و ساختار مولکولی پلی‌فنول اسیدگالیک، اسیدتانیک و اپی گالوکاتچین گالات

انواع مواد بر پایه شبکه فلزی ـ فنولی

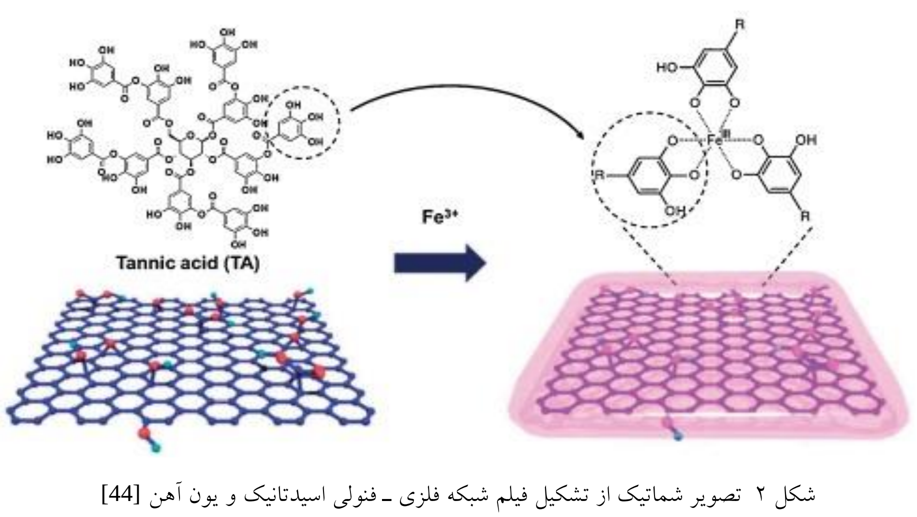
روش ساده و کارآمد سنتز شبکه‌های فلزی ـ فنولی، این امکان را فراهم می‌آورد که از طریق یک مخلوط فیزیکی ساده، یون‌های فلزی با بار مثبت به طور خودبه‌خود با گروه‌های هیدروکسیل فنولی چگال الکترونی پلی‌فنول‌ها واکنش نشان دهند و ذرات با اندازه‌های مختلف (مقیاس نانو تا میکرومتر) تولید شوند. علاوه بر آن، اگر قالب‌هایی با اشکال متفاوت به عنوان مثال شکل‌های مسطح، کروی و نامنظم ارائه شود، می‌توان شبکه‌های فلزی ـ فنولی را به خوبی بر روی آن‌ها رسوب داد تا پوشش‌ها، فیلم‌ها و کپسول‌ها را تشکیل دهند [32,33]. تا کنون شبکه‌های فلزی ـ فنولی به طور گسترده به عنوان لایه‌ها و پوشش‌های نازک برای ایجاد فعالیت‌های ضدباکتریایی یا ضدالتهابی، فیلتر کردن مواد مضر، جداسازی آب از روغن، بهبود زیست‌سازگاری، یا به عنوان حامل دارو استفاده شده‌اند [34]. گروه‌های گالول روی پلی-فنول‌های طبیعی با انواع یون‌های فلزی برای تشکیل شبکه فلزی ـ فنولی و ساختار چندهیدروکسیله که به عنوان گیرنده‌ها و اهداکنندگان پیوند هیدروژنی عمل می‌کنند، پلی‌فنول‌ها را قادر می‌سازند تا با طیف وسیعی از مواد فعال زیستی تعامل داشته باشند و همچنین به راحتی روی سطوح مختلف هیدروفیلیک و آب‌گریز پوشش داده شوند [35]. به عنوان یک سیستم ترکیبی از اجزای معدنی و آلی، شبکه‌های فلزی ـ فنولی را می‌توان در کپسول‌های توخالی با یک سری ویژگی‌های مطلوب، از جمله نفوذپذیری انتخابی، پایداری مکانیکی/ حرارتی قابل توجه و پاسخ‌دهی به محرک‌ها، مونتاژ کرد. ضخامت، ویژگی‌های جداسازی قطعات و رفتار فلوئورسانس عمدتا توسط یون‌های فلزی هماهنگ تعیین می‌شوند. کپسول‌های شبکه فلزی ـ فنولی را می‌توان به راحتی با رسوب آسان پوششی از این شبکه‌ها بر روی سطح یک الگو و به دنبال آن، حذف الگوی بستر آماده کرد [36]. هیدروژل‌ها که ژل‌هایی با ساختار شبکه‌ای سه‌بعدی هستند به دلیل خواص آب‌دوست و زیست‌سازگارشان در طیف وسیعی از کاربردها استفاده می‌شوند [37]. در میان این پلی‌فنول‌ها، تانیک‌اسید به دلیل چگالی بالا و ساختار هیدروکسیل و حلالیت خوب در آب، بهترین انتخاب برای تهیه ژل در نظر گرفته می‌شود. ژل‌های مبتنی بر شبکه‌های فلزی ـ فنولی، زیست-سازگاری عالی و ایمنی‌زایی کم از خود نشان می‌دهند و در مقایسه با هیدروژل‌های بدون شبکه‌های فلزی ـ فنولی مورد استفاده در داخل بدن، زمان رهش پایدار دارویی طولانی‌تری ارائه می‌نمایند [38].

زمینه‌های کاربرد زیست‌پزشکی شبکه‌های فلزی ـ فنولی رابط زیست‌فعال

با توسعه سریع علم مواد، پوشش‌های متعددی برای اصلاح خواص سطحی تهیه شده است. به طور خاص، پوشش‌های زیست‌فعال با پتانسیل بهره‌برداری در کاربردهای زیست‌پزشکی، توجه ویژه‌ای را به خود جلب کرده‌اند، زیرا این پوشش‌ها می‌توانند قابلیت برهم‌کنش‌های سطحی بین مواد پوشش داده شده و محیط بیولوژیکی اطراف را تعیین کنند. بنابراین می‌توانند مستقیما بر عملکرد طبیعی مواد اصلاح شده و نتایج زیست‌پزشکی آن‌ها تأثیر داشته باشند [39].

با توجه به زیست‌سازگاری بالا، شبکه‌های فلزی ـ فنولی انتخاب مناسبی به عنوان عامل پوشش برای رابطهای زیستی مختلف هستند. به عنوان مثال سطوح نانوذرات، آلیاژها، داروها و داربست‌ها با شبکه‌های فلزی ـ فنولی پوشانده می‌شوند. شبکه‌های فلزی ـ فنولی هماهنگ شده با عناصر متفاوت، اثرات منحصر به فردی در سطح بافت ایجاد می‌کنند مثلا پوشش‌ها می‌توانند در استنت‌های ضدانعقادی، اندوتلیال شدن مجدد و عدم انسداد یا ویژگی ضدتنگی مجدد را تقویت کنند [40]. تشکیل اکسیدهای نانوفلز شبکه فنولی مبتنی بر منیزیم به طور برجسته‌ای تجزیه‌پذیری زیستی و سازگاری با استخوان آلیاژهای منیزیم را بهبود می‌بخشند [41]. یون‌های فلزی رادیواکتیو اضافه شده به مجموعه شبکه‌های فلزی ـ فنولی می‌توانند امکان ردیابی توزیع بیولوژیکی نانوذرات را فراهم کنند [42]. از طرف دیگر، پوشش‌های شبکه فلزی ـ فنولی برای اصلاح ایمپلنت‌های فلزی استخوان استفاده می‌شوند. مثلا آلیاژهای مبتنی بر منیزیم به طور گسترده به عنوان ایمپلنت‌های استخوانی تجزیه‌پذیر در ارتوپدی مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. تحقیقات انجام شده مؤید آن است که علاوه بر توانایی این ماده در ارائه پشتیبانی مکانیکی برای بافت استخوان، یون‌های منیزیم می‌توانند در بازسازی استخوان نیز مفید باشند [43]. لازم است خاطرنشان گردد که شبکه‌های فلزی ـ فنولی در ترمیم بافت پوست نیز کاربرد دارند. وجود پلی‌فنول‌ها و یون‌های فلزی به ترتیب با کاهش استرس اکسیداتیو زخم، تعدیل پاسخ‌های التهابی بیش از حد و خواص ضدمیکروبی باعث بهبود زخم می‌شوند. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که این شبکه‌ها، ایجاد عروق جدید در محل زخم را نیز تشویق می‌کنند [44].

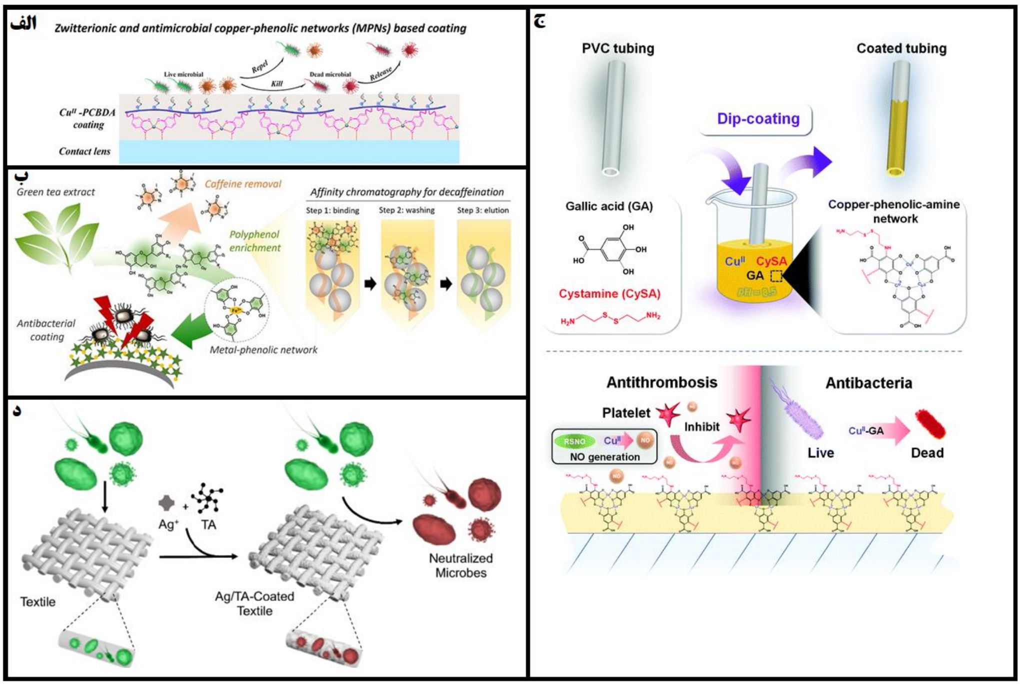
پوشش‌های شبکه‌های فلزی ـ فنولی، یک روش سریع و کم‌هزینه برای پوشش هم‌نوع لایه‌های مختلف، از جمله مواد حجیم، نانومواد و رابطهای زیستی هستند. در این روش، پلی‌فنول‌های طبیعی مانند اسیدتانیک و یون‌های فلزی (به عنوان مثال یون آهن) به سادگی بر روی بستر پوشش با یکدیگر مخلوط می‌شوند. رسوب فیلم به دلیل جذب پلی‌فنول‌ها و اتصال متقابل هم‌زمان اسیدتانیک توسط یون آهن رخ می‌دهد. گروه‌های هیدروکسی مجاور اسیدتانیک، مکان‌های کیلیت را برای یون‌های آهن فراهم می‌کنند و در نتیجه منجر به تشکیل شبکه‌های فلزی ـ فنولی سه‌بعدی می‌شوند (شکل ۲). امروزه پوشش‌های شبکه‌های فلزی ـ فنولی به نانوپوشش‌های کاربردی مناسبی روی آرایه‌های متنوعی از بسترها تبدیل شده‌اند. انتخاب لیگاندهای فنولی و یون‌های فلزی مورد استفاده برای مونتاژ فیلم به گونه‌ای گسترش یافته است که امکان تولید آسان فیلم‌های متنوع را برای کاربردهای مختلف فراهم می‌کند [45].



شکل ۲ تصویر شماتیک از تشکیل فیلم شبکه فلزی ـ فنولی اسیدتانیک و یون آهن [44]

سطوح ضدباکتریایی. فراوانی پلی‌فنول‌ها و یون‌های فلزی به شبکه‌های فلزی ـ فنولی خواص مختلف و متنوعی می‌بخشد که کاربرد آن‌ها را در درمان‌های زیست‌پزشکی گسترش داده است. یون‌های فلزی مدت‌هاست که به طور گسترده در کاربردهای ضدمیکروبی مورد استفاده قرار می‌گیرند و باکتری‌ها را از طریق تماس مستقیم و تولید گونه‌های فعال اکسیژن از بین می‌برند. شبکه‌های فلزی ـ فنولی قطعا انتخاب مناسب‌تری نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها به عنوان عوامل ضدمیکروبی جدید برای عفونت‌های سخت ناشی از بیوفیلم باکتریایی هستند.

وانگ و همکاران، یک روش آسان برای ارائه ویژگی آنتی‌بیوفیلم طولانی‌مدت به بسترهای متنوع با رسوب یک فیلم هیبریدی متشکل از کمپلکس اسیدتانیک/ یون مس و پلی(اتیلن گلیکول) توسعه دادند. در این سیستم، شبکه فلزی ـ فنولی اسیدتانیک/ یون مس به عنوان یک سیستم چندمنظوره با سه نقش متنوع؛ به عنوان یک «چسب» همه‌کاره برای اصلاح بستر، یک عامل کشنده زیستی فتوترمال جهت از بین بردن باکتری‌ها و یک پیونددهنده قوی برای تثبیت پلی(اتیلن گلیکول) با خاصیت ضدرسوب ذاتی به‌منظور مهار چسبندگی و تجمع باکتری‌ها طراحی شد. فیلم هیبریدی به‌دست آمده سمیت سلولی ناچیز و سازگاری بافتی خوبی را نشان داد و از تشکیل بیوفیلم برای حداقل ۱۵ روز در شرایط آزمایشگاهی جلوگیری نمود و عفونت باکتریایی را در داخل بـدن سرکوب کرد و پتانسیل زیادی بـرای کاربردهـای عملی جهت حل مشکلات مرتبط با بیوفیلم‌ها و دستگاه‌های زیست‌پزشکی نشان داد [46]. لیو و همکاران، یک پوشش سطحی چندمنظوره برای لنز تماسی با خواص آب‌رسانی و ضدمیکروبی عالی به منظور بهبود کاربری استفاده‌کنندگان از لنزهای تماسی و جلوگیری از عفونت قرنیه طراحی کردند. در این تحقیق، شبکه‌های فلزی ـ فنولی ضدمیکروبی براساس هماهنگی یون‌های مس و کوپلیمر پلی(کربوکسیل بتائین کو دوپامین متاکریلامید) توسعه داده شدند. گروه‌های کاتکول کربوکسی بتائین زویتریونی و ضدرسوب این پوشش، ویژگی ترشوندگی لنز را به میزان قابل توجهی، افزایش و جذب پروتئین آن‌ها را کاهش داد و در نتیجه با حفظ و نگهداری آب بالا در سطح عدسی و با اتصال پروتئین کمتر، از تبخیر لایه اشکی و خشکی چشم جلوگیری کرد. علاوه بر این، از آنجایی که یون‌های مس تثبیت‌شده در شبکه‌های فلزی ـ فنولی امکان فعالیت ضدمیکروبی با واسطه یون به آن‌ها دادند فعالیت ضدمیکروبی قوی و گسترده‌ای را در برابر میکروب‌های بیماری‌زا و قارچ‌ها فراهم نمودند (شکل ۳– الف) [47].



شکل ۳ تصاویر شماتیک: الف) پوشش برپایه شبکه مسی ـ فنولی با خاصیت ضدمیکروبی و زوئیترونی [47]، ب) فیلم شبکه فلزی ـ فنولی چای سبز [48]، ج) پوشش ضدباکتریایی و ضدانعقاد بر پایه شبکه فلزی ـ فنولی [50]، د) پوشش‌دهی الیاف منسوجات با شبکه فلزی ـ فنولی [53]

جدول ۱ نمونه‌هایی از کاربرد اشکال مختلف بیومواد مبتنی بر شبکه فلزی ـ فنولی در سطوح آنتی‌باکتریال

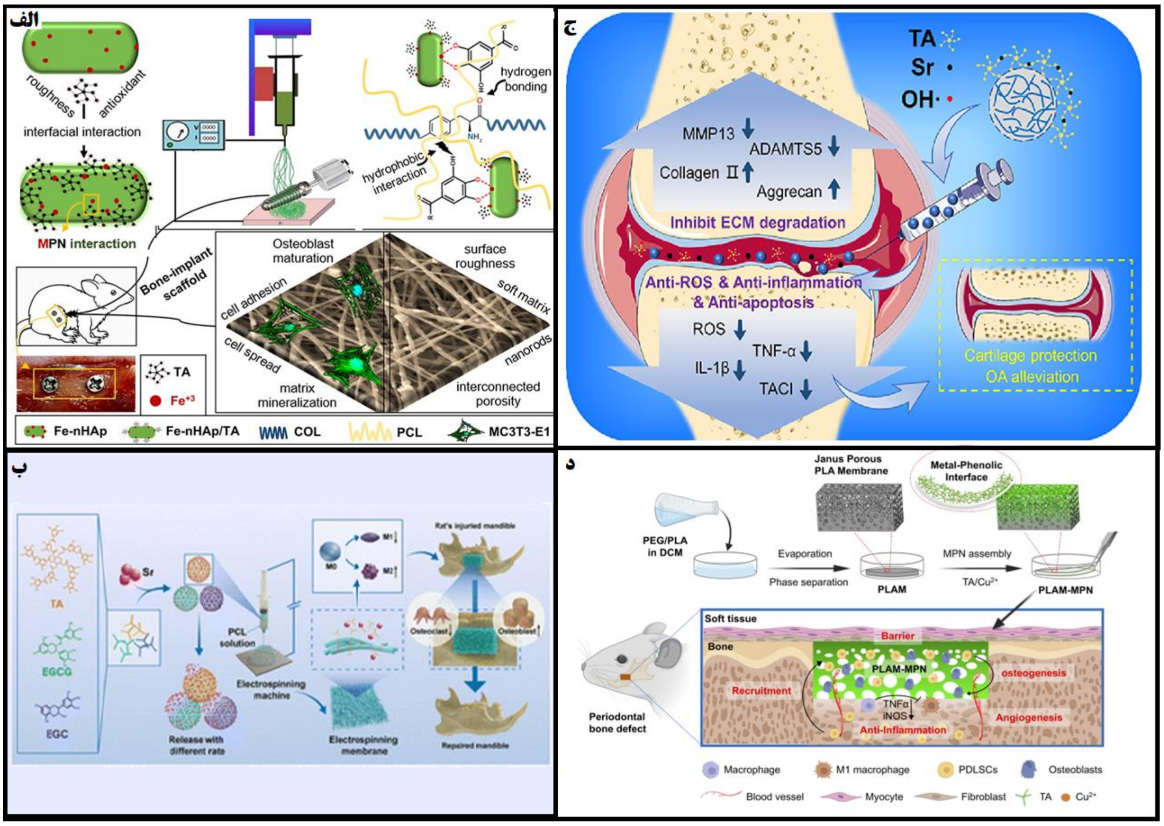
کد نمونه	ساختار ماده برپایه شبکه فلزی ـ فنولی	بخش پلی‌فنول	یون فلزی	عملکرد	منابع
TA/Cu-PEG	پوشش کامپوزیتی	اسیدتانیک	Cu^{2+}	سمیت سلولی ناچیز سازگاری بافتی بالا ضدرسوب مهار چسبندگی و تجمع باکتری‌ها	[46]
Cu^{2+}-PCBDA	پوشش لنز تماسی	پلی(کربوکسیل بتائین ـ کودوپامین متاکریلامید)	Cu^{2+}	بهبود ترشوندگی کاهش جذب پروتئین جلوگیری از تبخیر لایه اشکی فعالیت ضدمیکروبی قوی	[47]
Fe^{3+}–Green tea	پوشش	چای سبز خام Caffeine	Fe^{3+}	افزایش عملکرد ضدباکتریایی کاهش سمیت	[48]
AgPG	پوشش کاتتر	فنیل تریول	Ag^{+}	خاصیت ضدانعقادی کاتتر خاصیت ضدباکتریایی	[49]
Cu^{II}–GA/CySA	پوشش کاتتر	اسیدگالیک	Cu^{2+}	کاهش ترومبوز کاهش عفونت	[50]
AgTA	پوشش کاتتر	اسیدتانیک	Ag^{+}	خاصیت ضدباکتریایی زیست‌سازگاری بالا	[51]
BC@MPN	پوشش	اسیدتانیک	Fe^{3+}	جلوگیری از عفونت	[52]
Ag/TA	پوشش منسوجات	اسیدتانیک	Ag^{+}	افزایش عملکرد ضدمیکروبی	[53]

پارک و همکاران، از روش کافئین‌زدایی برای افزایش عملکرد ضدباکتریایی عصاره‌های چای غنی از پلی‌فنول استفاده کردند و خواص یک پوشش نازک نانو ساخته شده از نوع کافئین‌زدایی شده و عصاره چای سبز خام را مقایسه کردند. پوشش بدون کافئین در مقایسه با پوشش چای سبز خام، عملکرد ضدباکتریایی را با توجه به کشتن باکتری‌ها و نیز جلوگیری از چسبندگی آنها نشان داد (شکل ۳- ب) [48]. بالنی و همکاران، به‌منظور ایجاد خاصیت ضدترومبوتیک، شبکه فلزی ـ فنولی فنیل تریول و یون نقره/ یون منیزیم را روی سطوح داخلی و خارجی کاتتر پوشاندند. برای کاهش خواص همولیتیک نقره بدون تأثیر بر عملکرد ضدمیکروبی آن، این پوشش را می‌توان علاوه بر کاتترها، برای سایر وسایل پزشکی نیز اعمال کرد [49]. تو و همکاران، یک استراتژی جدید و آسان برای اصلاح سطح فلز ـ فنولیک ـ آمین برای مهندسی یک پوشش چند منظوره روی این دستگاه‌ها جهت مبارزه با ترومبوز و عفونت گزارش کردند. این استراتژی از مجموعه هماهنگ شده فلز ـ کاتکول آمین در صدف الهام گرفته شد که در آن از یون‌های مس (فلز)، پلی‌فنول گیاهی اسیدگالیک (فنول) و سیستامین (آمین) برای ساخت یک شبکه مس ـ فنول ـ آمین زیست‌تقلید بهره‌برداری گردید. نتایج نشان داد که خواص ضدباکتریایی بادوام، قابلیت تولید مداوم گاز نیتریک‌اکسید درمانی از نیتروزوتیول‌ها و رفتار ضدانعقادی این پوشش، نقطه عطفی در توسعه مهندسی سطح، به ویژه در دستگاه‌های زیست‌پزشکی بود (شکل ۳ ـ ج) [50]. لیو و همکاران، پوشش ضدمیکروبی دیگری برای پیشگیری از عفونت‌های مرتبط با کاتتر طی یک مونتاژ تک‌مرحله‌ای از اسیدتانیک و بنزالکونیوم‌کلرید تحت شرایط قلیایی توسط برهم‌کنش الکترواستاتیکی ساختند. این پوشش بی‌رنگ و شفاف، زیست‌سازگاری خوب و افزایش فعالیت ضدمیکروبی با مخلوط

شدن با محلول نیترات نقره از خود نشان داد [51]. تانگ و همکاران، یک سیستم بیوهیبرید با قابلیت عملکرد آسان متشکل از سلولز باکتریالی و شبکه فلزی ـ فنولی اسیدتانیک و یون‌های فلزی مختلف، طراحی و در یک شبکه نانوفیبریلار بسیار درهم‌تنیده تعبیه کردند. به دلیل اثر ضدباکتریایی فزاینده و هم‌افزای اسیدتانیک و نمک‌های آمونیوم چهارتایی، کامپوزیت‌های کاتیونی اثرات بازدارندگی خوبی بر رشد اشریشیا کلی و استافیلوکوکوس اورئوس نشان دادند. این ماده ضدمیکروبی بیوهیبرید کاربردهای بالقوه زیادی در صنایع بسته‌بندی مواد غذایی و زیست‌پزشکی دارد [52]. ریچاردسون و همکاران، یک رویکرد آسان و سریع برای رسوب پوشش‌های ضدمیکروبی با استفاده از پلی‌فنول‌های گیاهی و یون‌های نقره ضدمیکروبی طراحی کردند. این پوشش‌های فلزی ـ فنولی رسوب داده شده روی منسوجات توانستند بیش از هزار برابر بیشتر از پوشش‌های متشکل از یون‌های فلزی دیگر، ویروس‌های پوشش‌دار لیپیدی را مهار کنند، در حالی که کارایی خود را حتی پس از پنج بار شستشو حفظ کردند و همچنین باکتری‌های گرم مثبت و منفی و قارچ‌ها را نیز مهار کردند (شکل ۳ ـ د) [53]. در (جدول ۱)، جزئیات نمونه‌های کاربردی پوشش آنتی‌باکتریال متشکل از شبکه‌های فلزی ـ فنولی گزارش شده است.

بازسازی بافت استخوان. نقایص استخوانی ناشی از تروما، شکستگی، استئومیلیت یا برداشتن تومور استخوان اغلب با عفونت همراه است که منجر به پیش آگهی بالینی ضعیف می‌شود. خواص مطلوب بیومواد ارتوپدی پلی‌فنول‌های طبیعی حاوی گروه‌های هیدروکسیل فنولی فراوانی هستند که علاوه بر توانایی کیل کردن یون‌های فلزی، خاصیت چسبندگی بافتی، آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی مطلوبی را ارائه می‌کنند و برخی از پلی‌فنول‌های خاص، خود دارای خواص ضدمیکروبی هستند [54]. از سوی دیگر، یون‌های فلزی مانند منیزم با خواص استخوان‌زایی و رگ‌زایی، و یون روی با خواص ضدباکتریایی، تعدیل‌کننده ایمنی، تنظیم متابولیسم سلولی و استخوان‌زایی، عملکردهای بیشتری را برای شبکه‌های فلزی ـ فنولی به ارمغان می‌آورند [55]. یکی دیگر از یون‌های مهم و اثربخش در بازسازی بافت استخوان که مهم‌ترین جزء استخوان است و در فرایندهای فیزیولوژیکی مهم مانند انتقال یون در استئوژنز و استئولیز دخالت دارد، یون کلسیم می‌باشد [56]. این یون‌ها از اجزای مهم پوشش‌ها یا بیومواد اصلاح‌کننده سطح هستند و در درمان بیماری‌های ارتوپدی به‌دلیل توانایی ذاتی ضدباکتریایی یا توانایی ضدمیکروبی فتوترمال مفید بوده و حضور آن‌ها برای استخوان‌سازی بسیار مهم است [57]. کامپوزیت‌های استخوان معمولی به طور مداوم در تقلید از ترکیب شیمیایی و ساختار آلی/ غیرآلی یکپارچه استخوان طبیعی، فاقد خاصیت مکانیکی کافی و همچنین رسانایی استخوانی و القای استخوانی ذاتی هستند و شکست می‌خورند. گائو و همکاران، از طریق یک فرایند پوشش سطحی آسان، چسب قوی اسیدتانیک را برای اتصال به سطح هیدروکسی‌آپاتیت، با/ بدون تثبیت نانوذرات نقره تشکیل شده به صورت «درجا»، طراحی کردند. گروه‌های عاملی باقی مانده موجود بر روی جایگزین‌های اسیدتانیک تثبیت شده، متعاقبا به صورت کووالانسی به پلیمر زیست‌تخریب‌پذیر مبتنی بر سیترات، پلی (اکتاماتیلن سیترات) اتصال یافته و به طور مؤثری فازهای آلی و معدنی را به هم متصل کردند. این پوشش روند تخریب مناسب، بهبود عملکرد زیست‌کانی‌سازی، زیست‌سازگاری مطلوب، افزایش چسبندگی و تکثیر سلولی، رسانایی استخوانی، القای استخوانی و همچنین فعالیت ضدمیکروبی قابل توجهی از خود نشان داد [58]. ویمالراج و همکاران، به منظور بهبود خواص زیستی داربست مهندسی بافت استخوان، کمپلکس شبکه فلزی ـ فنولی سیلی‌بینین ـ روی را سنتز کردند. در تمایز استئوبلاست، کمپلکس‌های سیلی‌بینین و روی ـ سیلی‌بینین تمایز استئوبلاست‌ها را در سطح سلولی افزایش دادند. علاوه بر این، کمپلکس‌ها با افزایش بیان فاکتورهای مربوطه در سلول‌های بنیادی مزانشیمی موش خاصیت رگ‌زایی و فعالیت ضدباکتریایی علیه سویه‌های اشریشیا کلی (گرم منفی) و استافیلوکوکوس اورئوس (گرم مثبت) را ارائه نمودند [59]. حسین و همکاران از نانومیله هیدروکسی آپاتیت تقویت شده با آهن به عنوان جزء معدنی، کلاژن / پلی‌کاپرولاکتون به عنوان جزء آلی، و اسیدتانیک به عنوان اصلاح کننده سطح (روی نانومیله‌ها)، اتصال دهنده و عامل عملکردی استفاده کردند. شبکه‌های فلزی ـ فنولی روی نانومیله‌ها، برهم‌کنش‌های سطحی، سازگاری سلولی نانومیله‌ها، پتانسیل آنتی‌اکسیدانی و سازگاری فازی بین مواد آلی و معدنی داربست‌ها را تنظیم کردند. تشکیل استخوان فعال و بازسازی ناحیه ایمپلنت استخوان در مدل‌های موش، پتانسیل زیست‌فعال نانوکامپوزیت مورد مطالعه را تأیید کرد و به عنوان داربست رابط

برای تقویت یک‌پارچه‌سازی با استخوان استفاده شد (شکل ۴ ـ الف) [60]. رن و همکاران، مجتمع‌های شبکه فلزی ـ فنولی مبتنی بر یون استرانسیم را به عنوان یک نوع جدید پرکننده زیستی برای دستکاری «ایمنی استخوانی» پیشرفته توسعه دادند. برای تحویل قابل کنترل یون استرانسیم بسته به تفاوت در میل ترکیبی بین لیگاندهای فنولی و یون استرانسیم، اسیدتانیک، اپی گالوکاتچین گالات و اپی گالوکاتچین برای کلات کردن با یون استرانسیم، انتخاب و در غشاهای نانوفیبری پلی‌کاپرولاکتون گنجانده شدند. در میان آن‌ها، ذرات شبکه فلزی ـ فنولی مبتنی بر تانیک‌اسید/ استرانسیم پایدارترین مشخصات انتشار لیگاندهای فنولی و یون استرانسیم را نشان دادند. بررسی‌های بیشتر مؤید آن بود که یون استرانسیم نه تنها مستقیما تمایز استئوبلاست‌ها را تقویت نمود، بلکه یک ریزمحیط ایمنی‌استخوانی شده ضدالتهابی را به شیوه‌ای هم‌افزایی با اسیدتانیک ایجاد کرد. بنابراین، هم باعث تقویت استخوان‌زایی شد و هم از جذب استخوان جلوگیری کرد. همچنین غشای اصلاح شده با نانوذرات تانیک‌اسید/ استرانسیم، عملکرد بازسازی استخوان بهتری نسبت به غشای پلی-کاپرولاکتون خالص از طریق مهار تحلیل و جذب استخوان ارائه کرد (شکل ۴ ـ ب) [61]. چن و همکاران، میکروکره‌های نانوفیبری مبتنی بر ژلاتین/ پلی(ال ـ لاکتید) تزریقی را از طریق فناوری الکترواسپری ساختند و برای افزایش فعالیت زیستی با شبکه‌های فلزی ـ فنولی متشکل از اسیدتانیک و یون استرانسیم اصلاح کردند. در این تحقیق، آن‌ها در میکروکره‌های اصلاح شده با اسیدتانیک، ساختار متخلخل پایدار و فعالیت ضداکسیداتیو را مشاهده کردند. همه انواع میکروکره‌ها، سازگاری سلولی همراه با خواص ضدالتهابی مطلوب و زنده‌مانی سلولی و ترشح ماتریکس خارج سلولی مرتبط با غضروف نشان دادند. به علاوه، آپوپتوز سلول‌های غضروفی در محیط التهابی کاهش یافت و در نهایت، این میکروکره‌ها توانستند یک گزینه بسیار مطلوب برای درمان درون مفصلی ارائه دهند (شکل ۴– ج) [62].



شکل ۴ تصاویر شماتیک: الف) نانومیله هیدروکسی آپاتیت تقویت شده با آهن، کلاژن/ پلی‌کاپرولاکتون و اسیدتانیک [60]، ب) غشاهای نانوفیبری پلی ـ کاپرولاکتون حاوی شبکه استرانسیمی ـ فنولی [61]، ج) میکروکره‌های نانوفیبری مبتنی بر ژلاتین / پلی(ال ـ لاکتید) تزریقی حاوی شبکه استرانسیم/تانیک‌اسید [62]، د) غشای بازسازی استخوان هدایت شده اسید پلی‌لاکتیک متخلخل با ترکیب شبکه مس ـ اسیدتانیک [63]

ژانگ و همکاران، به منظور درمان پریودنتال، نوع جدیدی از غشای بازسازی استخوان هدایت شده اسید پلی‌لاکتیک متخلخل با ترکیب شبکه فلزی ـ فنولی زیست‌فعال طراحی کردند. غشای طراحی شده به طور هم‌زمان دارای عملکرد مانع استخوان‌سازی در سمت متراکم و فعالیت استخوان‌سازی در سمت متخلخل است. در شرایط آزمایشگاهی، حضور نانورابط شبکه فلزی ـ فنولی به صورت قوی، قطبش پیش التهابی ماکروفاژهای مشتق از مغز استخوان موش و رگ‌زایی سلول‌های اندوتلیال ورید ناف انسانی را بهبود داد و سبب افزایش چسبندگی، مهاجرت و تمایز استخوانی رباط ساقه پریودون انسان شد. این نانورابط شبکه فلزی ـ فنولی زیست‌فعال در یک غشای متخلخل دارای ظرفیت‌های چند منظوره برای تنظیم فیزیولوژی سلولی است که به نفع بازسازی استخوان بوده و پتانسیل فزاینده‌ای را به عنوان غشاهای استخوانی هدایت شده در کاربردهای بالینی از خود نشان داد (شکل ۴ ـ د) [63]. در (جدول ۲) عملکرد ساختار شبکه‌های فلزی ـ فنولی کاربردی در زمینه بازسازی بافت استخوان گزارش شده‌اند.

جدول ۲ نمونه‌هایی از کاربرد اشکال مختلف بیومواد مبتنی بر شبکه فلزی ـ فنولی در بازسازی بافت استخوان

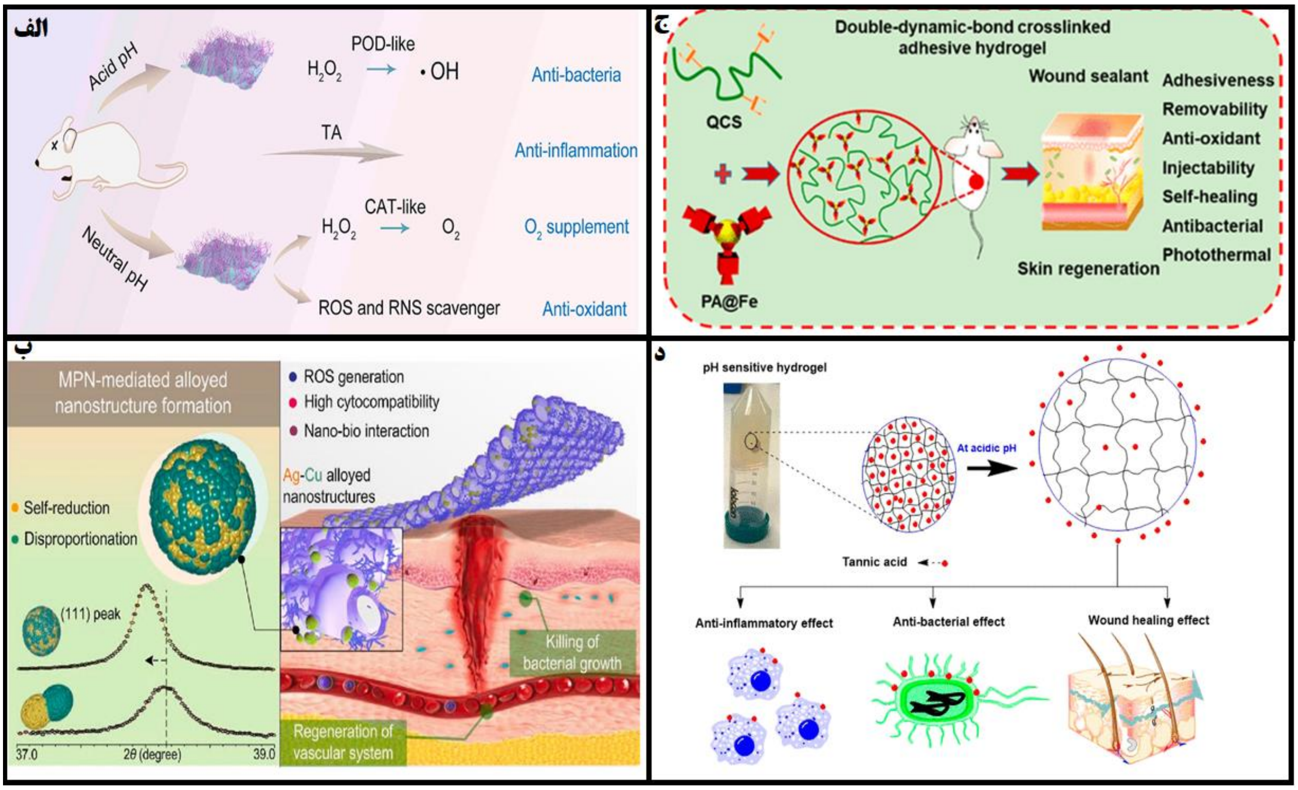
کد نمونه	ساختار ماده برپایه شبکه فلزی ـ فنولی	بخش پلی‌فنول	یون فلزی	عملکرد	منابع
Ag-THA	نانوذرات	اسیدتانیک	Ag^{+}	بهبود عملکرد زیست‌کانی‌سازی زیست‌سازگاری مطلوب افزایش چسبندگی و تکثیر سلولی رسانایی استخوانی القای استخوانی فعالیت ضدمیکروبی	[۵۸]
Zn(sil)	نانوذرات	سیلی‌بینین	Zn^{2+}	افزایش تمایز سلول‌های استئوبلاست افزایش رگ‌زایی افزایش فعالیت ضدباکتریایی	[۵۹]
$TA/Fe3^{+}$	پوشش	اسیدتانیک	Fe^{3+}	بهبود سلول‌سازگاری افزایش پتانسیل آنتی‌اکسیدانی افزایش سازگاری فازی بین مواد آلی و معدنی داربست‌ها	[۶۰]
TA/Sr	نانوذرات	اسیدتانیک اپی گالوکاتچین گالات	Sr^{2+}	تقویت تمایز سلول بنیادی تقویت استخوان‌زایی ضدالتهابی جلوگیری از جذب استخوانی مهار تحلیل استخوان	[۶۱]
TA/Sr^{2+}	میکروکره	اسیدتانیک	Sr^{2+}	افزایش فعالیت زیستی فعالیت ضداکسیداتیو خواص ضدالتهابی مهار بیان سایتوکاین‌های التهابی مطلوب برای درمان درون‌مفصلی	[۶۲]
PLAM-MPN TA/ Cu^{2+}	غشا	اسیدتانیک	Cu^{2+}	عملکرد مانع در سمت متراکم و عملکرد استخوان‌سازی در سمت متخلخل رگ‌زایی افزایش اتصال، مهاجرت و تمایز سلول استخوانی	[۶۳]

بازسازی بافت پوست. به منظور بهبود کارایی ترمیم زخم، معمولا از مواد پانسمان زخم برای کمک به ایجاد محیط مناسب برای بازسازی سلولی و در عین حال، محافظت از موضع ترمیم در برابر حمله باکتریایی استفاده می‌شود [64].

شبکه‌های فلزی ـ فنولی اغلب در ترکیب با اجزای مختلف دیگر مانند کیتین، آلژینات سدیم، کیتوسان، فیبروئین ابریشم و پلی‌آکریل آمید جهت بهینه‌سازی خواص عملکردی مورد بهره-برداری قرار می‌گیرند [65,66]. علاوه بر یون‌های نقره، یون‌های فلزی گوناگونی همچون مس، آهن و روی اثرات ضدمیکروبی مربوط به خود را دارند و به عنوان جزئی از سیستم‌های شبکه فلزی ـ فنولی و در ترکیب با سایر مواد برای کاربردهای ترمیم زخم استفاده می‌شوند [67]. در درمان زخم مزمن، پلی‌فنول‌ها می‌توانند بـا کاهش استرس اکسیداتیو زخم و تعدیل پاسخ‌هـای التهابی بیش از حد، ترمیم زخم را تسریع بخشند [68]. فتوترمال-تراپی، به عنوان یک روش فیزیکی و غیرمتکی به آنتی‌بیوتیک‌ها، روش غیر تهاجمی جدید و دارای پتانسیل بالا برای درمان باکتری‌ها و بیوفیلم‌های آن‌ها می‌باشد. اصل اساسی این روش، تبدیل انرژی نور به گرما برای ایجاد اختلال در غشاء، تغییر شکل پروتئین و در نهایت، مرگ غیر قابل برگشت باکتری‌ها است. کامپوزیت‌های شبکه فلزی ـ فنولی چند منظوره نیز خواص فتوترمال عالی از خود نشان می‌دهند [67,68]. به طور کلی، در اکثر مطالعات، چه از فتوترمال‌تراپی و چه از فتودینامیک‌تراپی برای مبارزه با عفونت‌های باکتریایی زخم استفاده شده باشد، افزایش دما و تولید گـونه فعال اکسیژن سمی در محدوده کنترل شده‌ای ارائه می‌شود تا از آسیب‌رسانی بیش از حد به بافت‌های طبیعی اطراف پیشگیری شود. امروزه استراتژی ترکیبی حاصل از تلفیق این استراتژی‌ها همراه با بیومواد دارای امکانات کاربردی مشتمل بر کنترل میکروبی بیماری‌های عفونی مختلف (مانند زخم‌های عفونی، نقص‌های استخوانی عفونی، عفونت‌های پریودنتال و غیره) در حال گسترش است و تحقیقات آینده بر هوشمندسازی این استراتژی و قابلیت برنامه‌ریزی کردن آن تمرکز یافته است [69,70].

لی و همکاران، برای کاهش عفونت باکتریایی، هیپوکسی بـافت و پـاسخ التهابی توانستند نانوصفحات دی‌سولفید مولیبدن تلفیق شده با یون آهن کلات شده با اسیدتانیک دارای فعالیت آنزیمی دوگانه را سنتز کنند و به یک هیدروژل چند منظوره متصل کنند. هیدروژل توانایی ضدباکتریایی عالی را به دلیل اثرات ترکیبی فتوترمال‌تراپی، از دست دادن گلوتاتیون و فعالیت مشابه پراکسیداز از نانوصفحه را نشان داد. علاوه بر این، نانوصفحه به هیدروژل قابلیت آنتی‌اکسیدانی برجسته‌ای برای حذف گونه‌های اکسیژن فعال و گونه‌های نیتروژن فعال در محیط خنثی و جلوگیری از التهاب داد. در این تحقیق، هیدروژل با پر کردن کل زخم و در تماس نزدیک شدن با آن، عملکرد خود را با حداکثر کارایی به دست آورد (شکل ۵ ـ الف) [71]. ژی و همکاران، پوششی را مهندسی کردند که هم با بسترهای پانسمان زخم امروزین بسیار سازگار است و هم قادر به ضدعفونی کردن و رگ‌زایی زخم‌ها با استفاده از یک نانوسکوی فلزی ـ فنولی حاوی معماری نانوساختار آلیاژی است. این حضور هم‌افزایی فلزات به میزان زیادی فعالیت ضدباکتریایی را در برابر باکتری‌های بیماری-زای گرم منفی و گرم مثبت بهبود بخشید در حالی که، سمیت سلولی ناچیزی را در بافت طبیعی نشان داد. به عبارت دیگر، این ماده به عنوان یک درمان ترکیبی با مهار تهاجم باکتری‌ها و تعدیل فعل و انفعالات نانو ـ زیستی در زخم عمل نمود (شکل ۵ ـ ب) [72]. چسب‌های زیستی برای بسته شدن بافت، کاهش زمان جراحی، به حداقل رساندن اثرات تهاجمی درمان و جلوگیری از نشت مایع بدن بسیار مورد توجه هستند، با این حال، هم‌چنان عفونت‌های باکتریایی در طول ترمیم زخم و پیوند بافت، نگرانی اصلی باقی می‌مانند. از این رو، توسعه چسب‌های زیستی با خواص ضدباکتریایی ضروری است [73]. کی و همکاران، یک چسب زیستی هیدروژلی مبتنی بر فیبروئین ابریشم و اسیدتانیک با نانوذرات نقره تولید کردند و در موضع، به هنگام تشکیل هیدروژل ترکیب کردند تا قابلیت‌های ضدباکتریایی آن را بهبود بخشند. در این سیستم، اسیدتانیک به عنوان یک مولکول چسب فنولی در نظر گرفته شد که به فیبروئین ابریشم شبکه ماتریس چسب متصل گردید و همچنین به عنوان عامل کاهنده برای القای نیترات نقره به منظور تشکیل یکنواخت نانوذرات نقره در شبکه چسب عمل کرد. چسب‌های زیستی هیدروژل هیبریدی تولید شده با مقادیر مختلف نانوذرات نقره، قابلیت خودترمیمی،

استحکام چسبندگی به بافت مرطوب قابل توجه و سازگاری سلولی خوب را نشان دادند. این چسب‌های زیستی، ظرفیت استفاده برای بستن زخم یا بافت، به ویژه زمانی که عفونت‌های باکتریایی مشکل اصلی هستند را دارا می‌باشند [74]. طراحی و توسعه یک درزگیر هیدروژل زیست‌چسب هوشمند با ویژگی-های خودترمیم‌شوندگی و فعالیت ضدباکتریایی عالی برای دستیابی به اثربخشی بالای بسته شدن زخم و مراقبت‌های پس از بسته شدن زخم در کاربردهای بالینی بسیار مطلوب است. لیانگ و همکاران، مجموعه‌ای از هیدروژل‌های خودترمیم‌شونده آنتی‌اکسیدانی چسبنده از طریق پیوند عرضی با پیوند دوگانه دینامیکی بین آهن ـ آهن، پروتوکاتچ‌آلدئید حاوی گروه‌های کاتکول و آلدئید و کیتوسان چهارتایی طراحی کردند. هیدروژل؛ قابلیت تزریق، زیست‌سازگاری خوب و فعالیت ضدباکتریایی، چسبندگی چندمنظوره، هموستاز یا خونایستی و همچنین پاسخ-دهی به محدوده نور نزدیک مادون قرمز را نشان داد (شکل ۵ ـ ج) [75]. نینان و همکاران، داربست‌های هیدروژل آگارز کربوکسیله/ اسیدتانیک جدید را سنتز کردند که با یون‌های روی پیوند عرضی دارند تا اسیدتانیک با تغییر pH آزاد شود. هیدروژل‌های به دست آمده آزادسازی ناچیزی از اسیدتانیک را در pH خنثی و قلیایی و انتشار پایدار در pH اسیدی ارائه کردند، جایی که آن‌ها همچنین حداکثر تورم را نشان دادند. از طرف دیگر، هیدروژل‌ها خواص ضدباکتریایی و ضدالتهابی مطلوب و عدم سمیت سلولی نسبت به رده‌های سلولی فیبروبلاست 3T3 داشتند (شکل۵ ـ د) [76]. در جدول (۳) شکل‌های مختلف بیومواد مبتنی بر شبکه فلزی ـ فنولی جهت کاربرد در بازسازی بافت پوست مشاهده می‌گردد.



شکل ۵ تصاویر شماتیک: الف) هیدروژل حاوی نانوصفحات دی‌سولفید مولیبدن تلفیق شده با شبکه آهن/ اسیدتانیک [71]، ب) پوششی حاوی نانوسکوی شبکه آهن/ اسیدتانیک [72]، ج) هیدروژل خودترمیم‌شونده حاوی شبکه آهن/ پروتوکاتچ‌آلدئید [75]، د) داربست‌های هیدروژل آگارز کربوکسیله حاوی شبکه روی/ اسیدتانیک [76]

جدول ۳ نمونه‌هایی از کاربرد اشکال مختلف بیومواد مبتنی بر شبکه فلزی ـ فنولی در بازسازی بافت پوست

کد نمونه	ساختار ماده برپایه شبکه فلزی ـ فنولی	بخش پلی‌فنول	یون فلزی	عملکرد	منابع
$TA\text{-}Fe^{3+}$	نانوذرات	اسیدتانیک	Fe^{3+}	خاصیت ضدباکتریایی عالی خاصیت آنتی‌اکسیدانت	[۷۱]
Ag@Cu-MPNNC	پوشش	اسیدتانیک	Fe^{3+}	مهار تهاجم باکتری‌ها تعدیل فعل و انفعالات محل زخم	[۷۲]
STA	هیدروژل	اسیدتانیک	Ag^{+}	بهبود خاصیت ضدباکتریایی سازگاری سلولی خوب قابلیت خودترمیمی	[۷۴]
QCS-PA@Fe	هیدروژل	پلی‌آمید	Fe^{3+}	قابلیت تزریق زیست‌سازگاری خوب فعالیت ضدباکتریایی چسبندگی چندمنظوره بهبود هموستاز پاسخ‌دهی به NIR	[۷۵]
CTZ1-4	هیدروژل	اسیدتانیک	Zn^{2+}	انتشار پایدار در pH اسیدی خاصیت ضدباکتریایی خاصیت ضدالتهابی عدم سمیت سلولی	[۷۶]

تشخیص و درمان سرطان

با معرفی پلی‌فنول‌های طبیعی و مشتقات پلی‌فنول مصنوعی، ساختارها، خواص و کاربردهای پلی‌فنول‌های نماینده مورد بحث قرار می‌گیرند. شبکه‌های فلزی ـ فنولی، کاندیداهای مطلوبی به منظور عوامل کنتراست در استراتژی‌های مختلف تصویربرداری تومور هستند [77,78]. در مورد درمان تومور، اصلاح غیر فعال و فعال هدف‌گیری تومور شبکه‌های فلزی ـ فنولی می‌تواند تجمع دارو در محل‌های تومور را به میزان زیادی افزایش دهد [79]، در همین حال، تغییر داروهای بارگذاری شده یا مرتبط، عملکردهای مناسبی را برای شبکه‌هـای فلزی ـ فنولی در روش‌هـای مختلف درمـانی امکان‌پـذیر می‌سازد [80]. شیمی‌درمـانی مرسوم، فتودینامیک‌تراپی و فتوترمال‌تراپی همگی توسط شبکه‌های فلزی ـ فنولی قابل دستیابی هستند. این شبکه‌ها به عنوان نانوپلتفرم عملکردی می‌توانند ترکیبی از استراتژی‌های درمان چندوجهی را ارائه دهند که ممکن است به اثر درمانی هم‌افزایی منجر شود [81,82]. از نظر خواص ذاتی متنوع، مانند پاسخگویی به pH، پیوند هیدروژنی، و کیلاسیون فلزی، ترکیبات فنولی به صورت نانومواد امیدوارکننده و مؤثر برای کاربردهای زیست‌پزشکی در نظر گرفته می‌شوند که گردش خون طولانی مدت را در شرایط فیزیولوژیکی ممکن می‌سازند. برعکس، جداسازی شبکه‌های فلزی ـ فنولی ممکن است در محیط اسیدی رخ دهد [83]. در مقایسه با بافت‌های طبیعی، ریزمحیط اسیدی در محل‌های تومور به آزادسازی هدفمند داروی شبکه‌های فلزی ـ فنولی در تومورها کمک می‌کند و منجر به کاهش واکنش‌های نامطلوب خارج از هدف می‌شود [84]. یون‌های فلزی مختلف، مانند آهن، گادمیوم، آلومینیوم و مس برای انواع روش‌های تصویربرداری پزشکی یا سایر کاربردهای بیولوژیکی انتخاب می‌گردند. بیش از ۸۰۰۰ نوع لیگاند فنولی که در گیاهان طبیعی با عملکردهای خاص و سایر مشتقات پلی‌فنول مصنوعی شناسایی شده‌اند را می‌توان برای ساخت شبکه‌های فلزی ـ فنولی انتخاب کرد که ممکن است منجر به تأثیر قوی بر خواص فیزیکوشیمیایی آن‌ها شوند. شبکه‌های فلزی ـ فنولی به عنوان نانوحامل‌ها و پلتفرم‌های نانو می‌توانند

داروهای گوناگونی مانند داروهای شیمیایی، حساس‌کننده به نور، یا حساس‌کننده‌های رادیویی را برای روش‌های تک‌درمانی یا ترکیبی در خود محصور کنند [85,86]. مهندسی شبکه‌های فلزی ـ فنولی چندمنظوره به صورت نانوپلتفرم برای استراتژی‌های متفاوت درمان تومور با ویژگی‌های خاص اندازه قابل کنترل، نفوذپذیری انتخابی و همچنین نشر داروی پاسخگو به محرک، توجه زیادی را برای تشخیص و درمان سرطان به خود جلب کرده است.

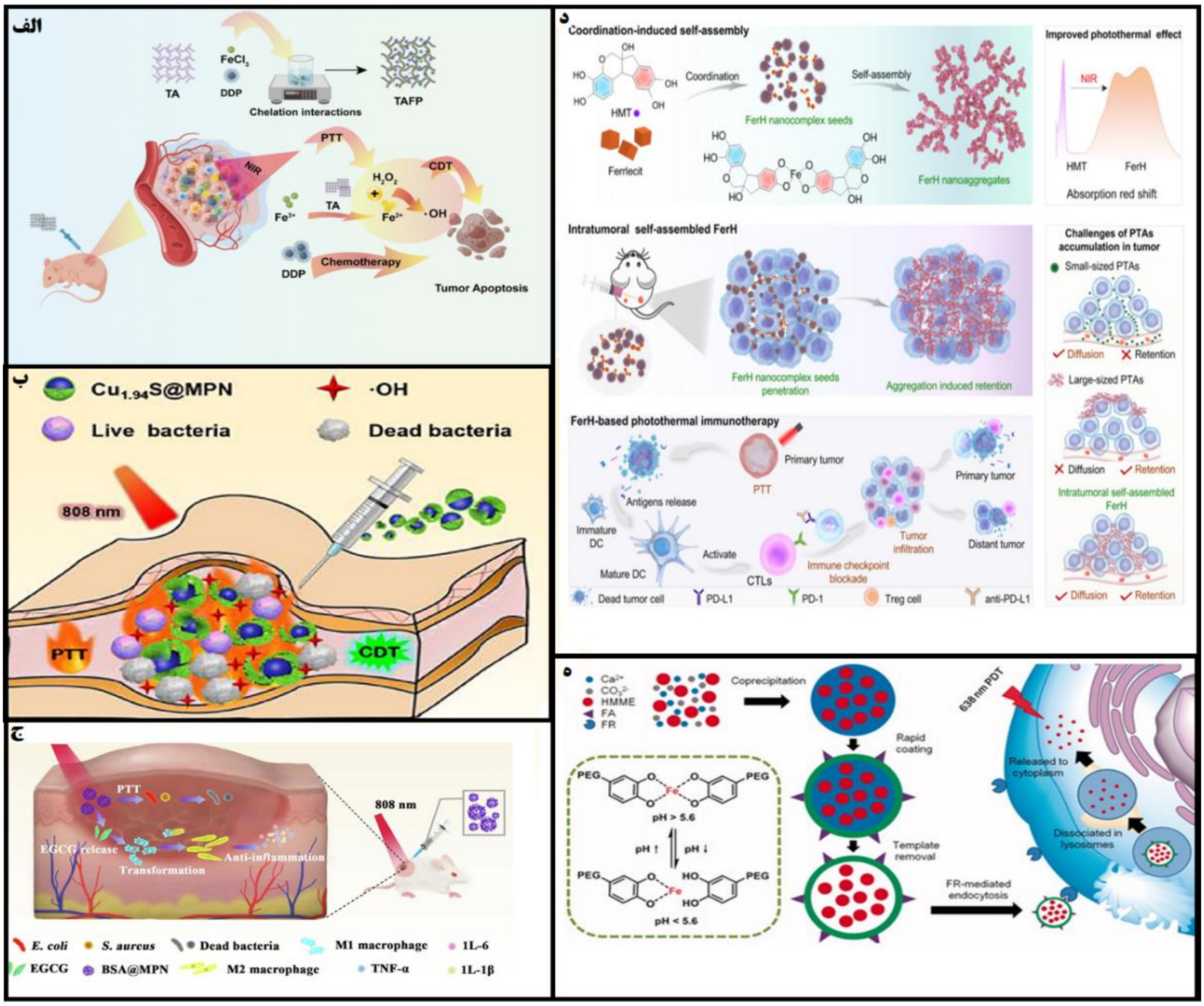
فتوترمال‌تراپی و درمان‌های ترکیبی. فتوترمال‌تراپی یک گزینه عالی برای درمان تومور است که می‌تواند با فتودینامیک درمانی ترکیب شود. این روش شامل استفاده از یک داروی پاسخگو به نور (حساس‌کننده نور)، در ترکیب با یک نور با طول موج خاص است. فتوترمال‌تراپی مزایای متعددی نسبت به روش‌های درمانی معمولی مانند رادیوتراپی و شیمی‌درمانی دارد. مهم‌ترین مزیت، غیر تهاجمی بودن آن است که منجر به زخم کمتری نسبت به جراحی بالینی می‌شود و به دلیل قرار گرفتن در معرض نور موقت، جهت‌دار و غیر یونیزه کننده، عوارض جانبی طولانی - مدت ایجاد نمی‌کند. این روش به طور کلی، در مقایسه با سایر استراتژی‌های درمانی، هزینه چندان بالایی به بیمار تحمیل نمی‌سازد. محققان تلاش کرده‌اند که برای تحویل هدفمند دارو و تجمع بهتر آن در تومور، حساس‌کننده‌های نوری را در شبکه‌های فلزی ـ فنولی بارگذاری نمایند یا با آن‌ها پیوند دهند [87,88].

انتخاب پلی‌فنول‌ها باید کارکردهای خاص خود را به عنوان یکی از عوامل تعیین کننده مهم داشته باشد که بتواند فراتر از برهم‌نهی ساده درمان‌های مختلف منجر به اثر هم‌افزایی درمان سرطان شود. معرفی لیگاندهای خاص دارای میل انتخابی به گیرنده‌های متفاوت سطح تومور و اتصال به شبکه‌های فلزی ـ فنولی برای تحویل هدفمند دارو بسیار مورد نیاز است. برخی از پلی‌فنول‌های طبیعی، برهم‌کنش غیراختصاصی با سیستم بیولوژیکی دارند که منجر به انسداد انتقال در بدن می‌شوند. شبکه‌های فلزی ـ فنولی مهندسی شده با بخش‌های کم‌رسوب می‌توانند از آن‌ها در برابر تخریب زود هنگام محافظت کنند و زمان گردش خون را برای تجمع بهتر در تومور طولانی‌تر کنند [89]. عوارض جانبی درمان های تومور بر پایه نانومواد را نمی‌توان نادیده انگاشت و باید پایداری نانوحامل‌ها را جدی گرفت. ساختار شبکه‌های فلزی ـ فنولی طراحی شده باید برای تحویل طولانی مدت به اندازه کافی مستحکم باشد. نانومواد «بیشترپاسخگو» به ریزمحیط تومور (مانند مواد پاسخگو به pH یا واکنش ردوکس)، یا مواد پاسخگو به محرک‌های خارجی باید مختص شبکه‌های فلزی ـ فنولی در نظر گرفته شوند که منجر به انتشار دارو در یک موضع یا شرایط خاص می‌شوند و از نشت اولیه دارو و عوارض جانبی شدید جلوگیری می‌کنند. با توجه به وجود تفاوت‌های فردی بیمار، طراحی شخصی و سفارشی درمان‌های ترکیبی بر اساس شبکه‌های فلزی ـ فنولی مورد نیاز است [90,91].

فن و همکاران، از طریق هماهنگ کردن اپی گالوکاتچین با یون‌های آهن، یک فیلم پوشش عملکردی روی نانوذرات سیلیس مزومتخلخل بارگذاری شده با دوکسوروبیسین و میسل‌های پلی-اتیلن گلیکول/ پلی‌لاکتیک اسید ساختند تا شبکه‌های فلزی ـ فنولی اپی‌گالوکاتچین/ آهن با زیست‌سازگاری ایده‌آل و سمیت سلولی کم را تهیه کنند. این فرمول درمانی با توجه به مزایای اپی‌گالوکاتچین از جمله توانایی بالا برای افزایش غلظت داروی درون‌سلولی و جلوگیری از مقاومت دارویی در طول شیمی‌درمانی، منجر به کاهش عوامل مرتبط با متاستاتیک و در نتیجه، مهار روند انتقال سلول‌های اپیتلیال به سلول‌های مزانشیمی شد [۹۲]. درمان ترکیبی چندوجهی، حالت‌های مختلف درمان‌ها را در یک پلتفرم ادغام می‌کند تا بتواند بر چندین چالش بالینی همچون از دست دادن زودهنگام دارو در طول گردش خون غلبه کرده و کارایی درمان را به طور قابل توجهی بهبود بخشد. یانگ و همکاران، یک نانوپلتفرم درمان ترکیبی را گزارش دادند که درمان دوگانه فتوترمال و شیمی‌درمانی پاسخگو به محرک pH را امکان‌پذیر می‌سازد. با مونتاژ نانوذرات سیلیس مزومتخلخل با شبکه‌های فلزی ـ فنولی، داروهای ضدسرطان در نانوذرات بارگذاری شدند و پوشش شبکه‌های فلزی ـ فنولی خارجی، خواص دوگانه فتوترمال و پاسخ به pH را میسر ساختند. پس از تابش نور مادون قرمز نزدیک، پلتفرم نانوذره اثر فتوترمال عالی و خاصیت آزادسازی دارو با pH را نشان داد. با توجه به نتایج آزمایش‌های سلولی برون‌تن، این سیستم زیست‌سازگاری برتری را ارائه نمود و به طور مؤثری، سلول‌های تومور را پس از بارگیری داروهای ضدسرطان از بین برد [93]. سو و همکاران، یک نانوسیستم پلی‌دوپامین با پوشش یک شبکه فلزی ـ فنولی اپی‌گالوکاتچین/ آهن به منظور ارائه یک روش درمانی ترکیبی ضدسرطان شیمی‌درمانی تقویت شده و فتوترمال‌تراپی سنتز کردند. پوسته شبکه فلزی ـ فنولی این نانوسیستم توسط محیط ضعیف اسیدی درون‌سلولی تخریب شد و اپی‌گالوکاتچین و یون

آهن آزاد کرد. اپی‌گالوکاتچین، بیان پروتئین‌های شوک حرارتی را در سلول‌های سرطانی مهار کرد و بنابراین حفاظت حرارتی آن‌ها را در برابر سلول‌های سرطانی جهت افزایش فتوترمال‌تراپی حذف کرد. در همین حال، اپی‌گالوکاتچین به عنوان عامل کاهنده یون Fe^{3+} را به Fe^{2+} کاهش داد تا تجزیه پراکسیدهیدروژن در سلول‌های سرطانی و رادیکال‌های هیدروکسیل اکسیداتیو قوی را کاتالیز کند. پس از واکنش فنتون، یون‌های آهن مجددا اکسید شده و دوباره توسط اپی‌گالوکاتچین کاهش داده شدند و برای کاتالیز واکنش فنتون مجددا مورد استفاده قرار گرفتند و بدین طریق شیمی‌درمانی افزایش یافته یا تقویت شده صورت پذیرفت [94]. توسعه کامپوزیت‌های چند منظوره برای درمان سرطان مورد توجه گسترده‌ای قرار گرفته است. بارگذاری کامپوزیتی مبتنی بر شبکه‌های فلزی ـ فنولی همراه با عوامل شیمی‌درمانی، اثر درمانی ضدتوموری بالایی از طریق فتوترمال‌درمانی، شیمی‌درمانی دینامیک و شیمی‌درمانی مرسوم نشان می‌دهد. چن و همکاران، نانوکامپوزیتی با اختلاط داروهای شیمی‌درمانی (سیس پلاتین) در شبکه اسیدتانیک و یون آهن برای ادغام اثر هم‌افزایی فتوترمال‌تراپی، شیمی‌درمانی‌دینامیک و شیمی‌درمانی مرسوم طراحی کردند. با توجه به ریزمحیط تومور اسیدی، مواد فعال با تخریب شبکه فلزی ـ فنولی آزاد شدند و داروی شیمی‌درمانی را آزاد کردند. مهم‌تر از آن، اسیدتانیک آزادشده در محیط اسیدی، فراهمی‌زیستی آهن را با تبدیل Fe^{3+} به Fe^{2+} افزایش داد و پراکسیدهیدروژن را از طریق واکنش فنتون به رادیکال هیدروکسیل بسیار سمی برای سلول‌های سرطانی تبدیل کرد. در همین حال، گرمای تولید شده از نانوکامپوزیت پس از تابش لیزر نزدیک به مادون قرمز، اثر شیمی‌درمانی دینامیک و شیمی‌درمانی مرسوم را افزایش داد. علاوه بر این، کامپوزیت تأثیر ضدسرطانی منحصر به فردی را در داخل بدن با سمیت کم ارائه کرد (شکل ۶ ـ الف) [95]. گو و همکاران، نانوساختارهای $Cu_{2-x}S$ را به دلیل فعالیت کاتالیزوری فنتون‌مانند مس(I) که بسیار کارآمد هستند و خاصیت تبدیل فتوترمال مطلوبی دارند، به عنوان عوامل ضدباکتریایی شیمی‌درمانی دینامیک و فتوترمال‌تراپی مورد مطالعه قرار دادند. آن‌ها یک نانوپلتفرم با پوشش نانوذرات $Cu_{1.94}S$ با شبکه‌های فلزی ـ پلی‌فنول مبتنی بر یون آهن/اسیدتانیک ساختند. نتایج تجربی نشان داد که این نانوذرات هر دو ویژگی ضدباکتریایی فتوترمال عالی و شیمی‌درمانی دینامیک تقویت‌شده با فتوترمال را برای ریشه‌کنی باکتری‌ها در شرایط درون‌تن و برون‌تن دربرداشتند (شکل ۶ ـ ب) [۹۶]. با توجه به مقاومت باکتریایی ناچیز، فتوترمال‌تراپی به طور گسترده برای عفونت باکتریایی مورد مطالعه قرار گرفته است، با این حال، تعداد محدودی از تلاش‌های تحقیقاتی عمدتا بر استفاده هم‌زمان از عوامل فتوترمال برای درمان ضدالتهابی پس از فتوترمال‌تراپی متمرکز شده‌اند. زو و همکاران، با استفاده از سرم آلبوم گاوی به عنوان نانوراکتور و تثبیت‌کننده کلوئیدی، یک عامل فتوترمال در اندازه نانو را از طریق خودآرایی یون آهن و اپی‌گالوکاتچین گالات سنتز کردند. این نانوذرات، ظرفیت گرمایی خوبی را به دلیل توانایی ذاتی فتوترمال شبکه‌های فلزی ـ فنولی نشان دادند. در نتیجه، ظرفیت ضدباکتریایی آن‌ها در شرایط آزمایشگاهی و در داخل بدن عالی بود. علاوه بر این، به دلیل اثر مهارکنندگی گونه فعال اکسیژن در پلی‌فنول، خاصیت آنتی‌اکسیدانی نانوذرات به شکل قابل توجهی افزایش یافت و در نتیجه، کارایی ضدالتهابی فوق‌العاده‌ای را هم در شرایط برون‌تن و هم درون‌تن از طریق ترویج رپلاریزاسیون ماکروفاژهای پیش‌التهابی به ماکروفاژهای ضدالتهابی فراهم کرد. یافته‌های تحقیق نشان داد که نانوعامل تهیه شده، پتانسیل زیادی برای استفاده در درمان‌های ترکیبی ضدباکتریایی و ضدالتهابی در کاربردهای بالینی آینده دارد (شکل ۶ ـ ج) [۹۷]. درمان مؤثر فتوترمال‌تراپی به دلیل دشواری‌های ارائه عوامل فتوترمال با نفوذ عمیق و حفظ طولانی‌مدت در ضایعه تومور از نظر فضایی و زمانی، یک چالش بزرگ باقی می‌ماند. هی و همکاران، یک نانوساختار خودمونتاژ داخل توموری به نام FerH از یک پلی‌فنول طبیعی و یک مکمل آهن تجاری معرفی کردند. نتایج نشان داد که این نانوساختار می‌تواند عمیقا به سالیدتومور نفوذ کند و به دنبال آن، ماندگاری طولانی‌مدت (بیش از ۶ روز) در محیط تومور داشته باشد که به دلیل رشد درون‌تن به نانوتوده‌ها در ریزمحیط تومور است. FerH فرسایش هدفمند تومورها را با راندمان تبدیل فتوترمال بالا انجام داد (شکل ۶ ـ د) [98]. فتودینامیک‌تراپی بیش از یک قرن است که به عنوان روشی مؤثر و امیدوار کننده برای درمان سرطان ارائه شده است، با این حال، تحویل خاص حساس کننده نور به سلول‌های سرطانی هدف برای کاهش عوارض جانبی هنوز یک چالش بزرگ و مطرح می‌باشد. وی و همکاران، با استفاده از کپسول‌های شبکه فلزی ـ فنولی پلی‌اتیلن گلیکول حساس به pH برای محصور کردن هماتوپورفیرین مونومتیل‌اتر جهت تحویل حساس کننده‌های نوری به سلول‌های سرطانی ارائه دادند. با کمک اسیدفولیک، کپسول‌ها به طور انتخابی در سلول‌های سرطانی تجمع یافتند و به دنبال آن، دارو در لیزوزوم‌ها به دلیل محیط pH

اسیدی مرتبط فیزیولوژیکی آزاد گردید. حساس‌کننده‌های نوری محصور شده از لیزوزوم‌ها به سیتوپلاسم منتشر شدند و تحت تابش لیزر ۶۳۸ نانومتری، گونه فعال اکسیژن تولید شده از حساس کننده‌های نوری، در حالی که سلول‌های طبیعی زنده ماندند، سلول‌های سرطانی را دچار آپوپتوز کردند (شکل ۶ ـ ه) [99]. هان و همکاران، یک نانوذره ایمونواکتیو مبتنی بر شبکه فلزی ـ فنولی را در ترکیب با الکتروپوراسیون غیر قابل برگشت برای یک ایمونوتراپی مؤثر سرطان طراحی نمودند. نانوذرات شبکه فلزی ـ فنولی با هماهنگ کردن اسیدتانیک با یون‌های منگنز از طریق پیوند هیدروژنی سنتز گردیدند. نانوذرات شبکه منگنز ـ فنولی به طور مؤثری در ماکروفاژها درونی شدند و با موفقیت پلاریزاسیون ماکروفاژها را برای ترویج آزادسازی سایتوکاین‌های پیش‌التهابی آغاز کردند. در نهایت، نانوذرات همراه با تعدیل‌کننده‌های ایمنی منگنز توانستند با موفقیت رشد تومور را مهار کرده و به عنوان ابزار جدیدی برای ایمونوتراپی مؤثر سرطان جهت درمان بدخیمی‌های غیرقابل درمان مطرح گردند [100]. در (جدول ۴)، نمونه‌هایی از بیومواد مبتنی بر شبکه‌های فلزی ـ فنولی کاربردی در درمان سرطان به روش فتوترمال‌تراپی و درمان‌های ترکیبی گزارش شده است.



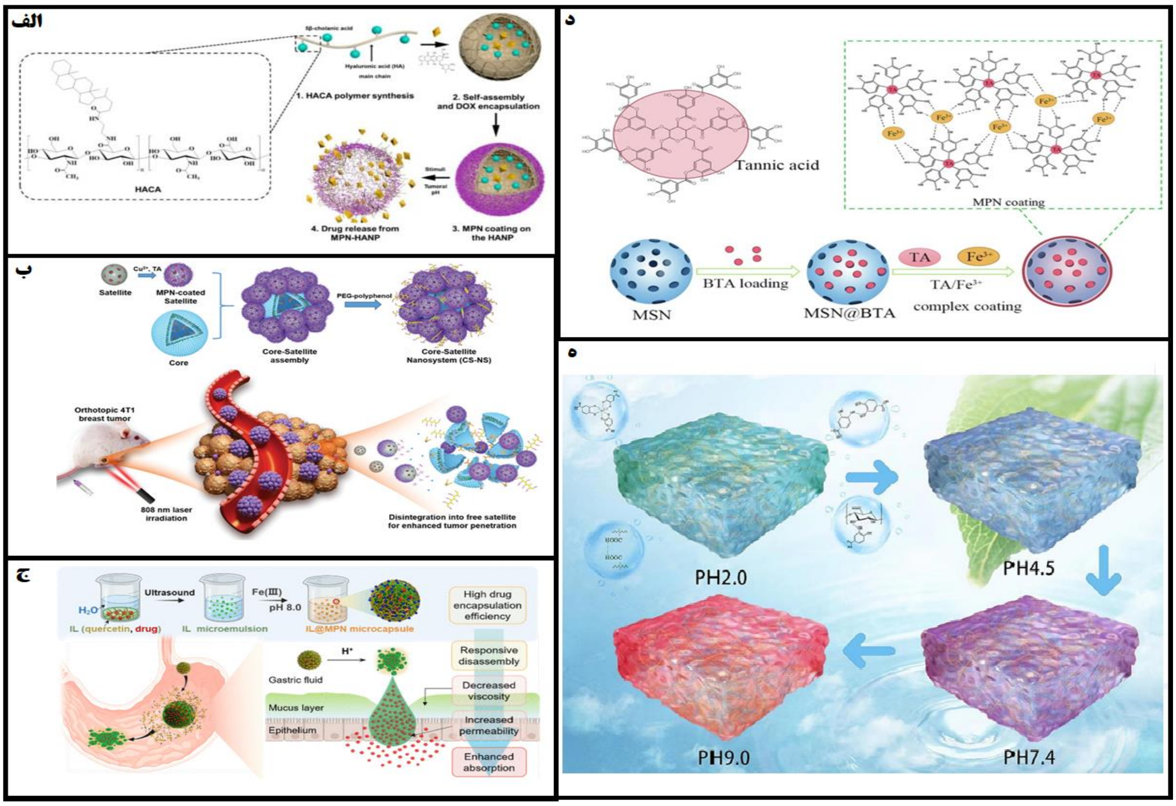
شکل ۶ تصاویر شماتیک. الف) نانوکامپوزیت حاوی شبکه آهن/ اسیدتانیک مورد بهره‌برداری در شیمی‌درمانی [95]، ب) نانوذرات $Cu_{1.94}S$ با شبکه آهن/ اسیدتانیک در فتوترمال‌تراپی [96]، ج) نانوراکتور سرم آلبوم گاوی حاوی شبکه آهن / اپی‌گالوکاتچین گالات به عنوان عامل فتوترمال [97]، د) نانوساختار خودمونتاژ داخل‌توموری FerH متشکل از شبکه آهن/ اسیدتانیک [98]، ه) کپسول‌های پلی‌اتیلن گلیکول حساس به pH حاوی شبکه کلسیم ـ هماتوپورفیرین مونومتیل اتر [99]

جدول ۴ نمونه‌هایی از کاربرد اشکال مختلف بیومواد مبتنی بر شبکه فلزی ـ فنولی در فتوترمال‌تراپی و درمان‌های ترکیبی

کد نمونه	ساختار ماده برپایه شبکه فلزی ـ فنولی	بخش پلی‌فنول	یون فلزی	عملکرد	منابع
EGCG-Fe (III)	فیلم پوشش	اپی گالوکاتچین گالات	Fe^{3+}	افزایش غلظت داروی درون‌سلولی جلوگیری از مقاومت دارویی در طول شیمی‌درمانی مهار رشد سلول سرطانی	[۹۲]
MSN@MPN	نانوذرات مزوپور سیلیکا	اسیدتانیک	Fe^{3+} Al^{3+}	رهایش کنترل شده داروی ضدسرطان امکان شیمی‌درمانی پاسخگو به محرک pH زیست‌سازگاری بالا	[۹۳]
EGCG@PDA	نانوذرات	اپی گالوکاتچین گالات	Fe^{3+}	مهار رشد تومور رهایش در محیط اسیدی تومور افزایش رادیکال آزاد در سلول سرطانی	[۹۴]
TAFe	نانوذرات	اسیدتانیک	Fe^{3+}	افزایش فراهمی‌زیستی آهن در تومور تولید رادیکال هیدروکسیل بسیار سمی در تومور سمیت کم در سلول سالم	[۹۵]
$Cu_{1.94}S$@MPN	نانوذرات	اسیدتانیک	Fe^{3+}	مهار عفونت باکتریایی اسیدی	[۹۶]
BSA@MPN	نانوذرات	اپی گالوکاتچین گالات	Fe^{3+}	رفتار ضدالتهابی کشنده باکتری	[۹۷]
FerH	نانوذرات	اسیدتانیک	Fe^{3+} Ferrlecit™	افزایش زمان ماندگاری هدف‌گیری حرارتی تومور	[۹۸]
MPN@HMME فتودینامیک‌تراپی	کپسول	هماتوپورفیرین مونومتیل‌اتر	Ca^{2+}	تجمع در سلول‌های سرطانی آپوپتوز سلول‌های سرطانی توزیع ناحیه‌ای گونه‌های اکسیژن فعال	[۹۹]
CpG-ODN	نانوذرات	اسیدتانیک	Mn^{2+}	افزایش زمان ماندگاری افزایش رهایش سایتوکین‌ها مهار رشد تومور	[۱۰۰]

رهایش دارو. شین و همکاران، نانوذرات خود مونتاژ شده پوشش‌داده شده با شبکه فلزی ـ فنولی را که از یک مشتق اسید هیالورونیک آمفی‌فیلیک تشکیل شده است، به عنوان یک نانوحامل پاسخگو به pH برای تسهیل آزادسازی دارو در ریزمحیط‌های تومور سنتز کردند. با توجه به ماهیت آمفی‌فیلیک، نانوذرات قادر به کپسوله کردن دوکسوروبیسین انتخاب شده به عنوان مدل داروی ضدسرطان مورد بررسی قرار گرفتند. شبکه فلزی ـ فنولی حساس به pH باعث آزادسازی سریع دوکسوروبیسین و جذب مؤثر سلولی نانوذرات در شرایط اسیدی خفیف (pH ۶/۵) با تقلید از ریزمحیط‌های تومور شد که اسید هیالورونیک برای تسهیل «اندوسیتوز با واسطه گیرنده» در معرض آن قرار گرفت. نانوذرات بارگذاری شده با دوکسوروبیسین سمیت سلولی بالایی را برای سلول‌های سرطانی نشان دادند که بیانگر عملکرد مناسب آن به عنوان یک حامل دارو در درمان هدفمند سرطان است (شکل ۷ ـ الف) [101]. گائو و همکاران، یک نانوسیستم هسته ـ ماهواره یکپارچه با شبکه فلزی ـ فنولی طراحی کردند. جزء «هسته» شامل یک لیپوزوم بارگذاری شده با EDTA (یک شلاتور یون فلزی) در هسته آبی و DiR

(یک مبدل فتوترمال مادون قرمز نزدیک) در لایه دوگانه است. جزء «ماهواره» شامل نانوذرات سیلیکای مزوپور است که دوکسوروبیسین را در خود محصور کرده و با شبکه فلزی ـ فنولی اسیدتانیک ـ یون مس پوشیده شده است. لیپوزوم‌ها و نانوذرات سیلیکای مزوپور از طریق چسبندگی با واسطه شبکه فلزی ـ فنولی در هسته جمع شدند. هنگامی که با لیزر ۸۰۸ نانومتری تابش شد، EDTA محبوس‌شده در هسته را آزاد کرد که منجر به کیلاسیون یون مس و متعاقب آن، جداسازی نانوساختار هسته ـ ماهواره گردید. این نانوسیستم می‌تواند به مدت طولانی در جریان خون گردش کرده و اثر کشندگی بالایی بر تومور ارائه نماید. نتایج به دست آمده، یک نانوسیستم چند مرحله‌ای یکپارچه با شبکه فلزی ـ فنولی را برای بهبود درمان سالیدتومور نشان می‌دهد (شکل ۷– ب) [102]. شن و همکاران، یک سیستم میکروکپسول دارورسانی خوراکی برای دارورسانی معده سنتز کردند که متشکل از مایع یونی به عنوان حامل داخلی و شبکه فلزی ـ فنولی به عنوان پوسته میکروکپسول بود. تشکیل پوسته شبکه‌های فلزی ـ فنولی پایداری قطرات مایع یونی را در آب بهبود بخشید و آزادسازی دارو در پاسخ به pH انجام شد، در حالی که هسته مایع یونی محصور شده به طور مؤثری دارو را بارگیری کرد و نفوذپذیری بافت نسبت به دارو را افزایش داد (شکل ۷ ـ ج) [103]. گو و همکارانش، یک کپسول جدید بازدارنده خوردگی حساس به pH با تشکیل یک پوشش شبکه فلزی ـ فنولی بر روی سطح سیلیس مزوپور از طریق سوپر ـ مونتاژ تهیه کردند. تبادل یونی به عنوان مکانیسم آزادسازی کپسول با pH پیشنهاد شد و یون مس اثر بازدارندگی فوق‌العاده‌ای از خود نشان داد (شکل ۷ ـ د) [104]. مائو و همکاران، یک شبکه فلزی ـ فنولی متشکل از پروتوکاتچوئیک اسید و یون آهن با تکنیک خودآرایی طراحی کردند و سپس آلژینات سدیم را برای تهیه هیدروژل بدون افزودن مواد شیمیایی دیگر اضافه کردند. تجزیه و تحلیل بافت، اندازه-گیری نگه‌داری آب و آنالیز رئولوژیکی نشان داد که هیدروژل؛ استحکام ژل، ظرفیت نگهداری آب و مدول ذخیره‌سازی بالاتری دارد. علاوه بر آن، پایداری حرارتی آنتوسیانین‌های آزاد از طریق محصور کردن آن‌ها افزایش یافت و آزادسازی آنتوسیانین‌ها را در دستگاه گوارش شبیه‌سازی شده کنترل کرد (شکل ۷ ـ ه) [105]. در (جدول ۵) جزئیات ساختار و عملکرد نانوحامل‌های متشکل از شبکه‌های فلزی ـ فنولی گزارش شده‌اند.

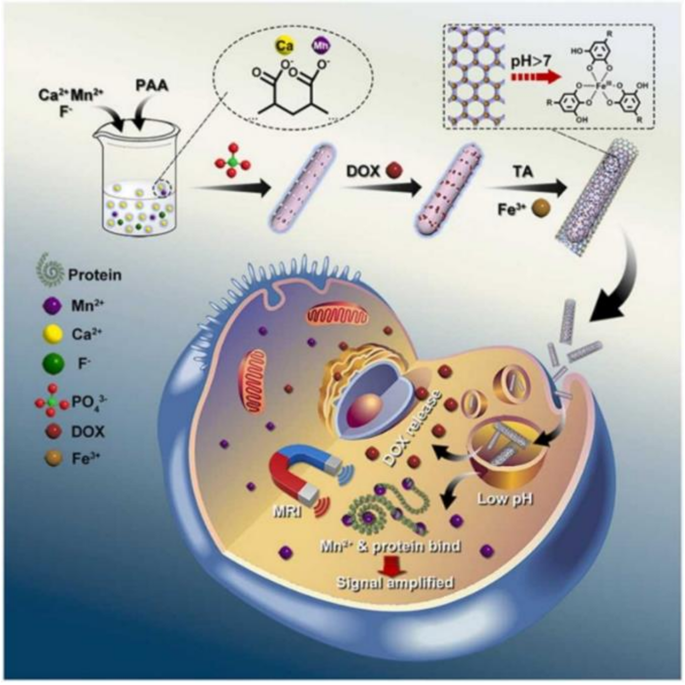


شکل ۷– تصاویر شماتیک: الف) نانوذرات شبکه آهن/ اسیدتانیک حاوی دوکسوروبیسین [101]، ب) نانوسیستم هسته ـ ماهواره یکپارچه با شبکه مس/ اسیدتانیک [102]، ج) میکروکپسول دارورسانی آهن/کوئرستین [103]، د) کپسول سیلیس مزوپور با پوشش شبکه آهن/اسیدتانیک [104]، ه) هیدروژل آلژینات سدیم حاوی شبکه آهن/ شبکه پروتوکاتچوئیک اسید [105]

جدول ۵ نمونه‌هایی از کاربرد اشکال مختلف بیومواد مبتنی بر شبکه فلزی ـ فنولی در رهایش دارو

کد نمونه	ساختار ماده برپایه شبکه فلزی ـ فنولی	بخش پلی‌فنول	یون فلزی	عملکرد	منابع
MPN-HANPs	نانوذرات	اسیدتانیک	Fe^{3+}	رهایش داروی حساس به pH در تومور آزادسازی سریع دوکسوروبیسین با جذب مؤثر سلولی	[101]
CS-NS	نانوذرات هسته ـ ماهواره	اسیدتانیک	Cu^{2+}	افزایش نفوذ تومور افزایش تجمع حامل و محموله در تومور ماندگاری طولانی در جریان گردش خون	[102]
IL@MPN	کپسول	کوئرستین	Fe^{3+}	بهبود فراهمی‌زیستی دارو افزایش جذب و نفوذپذیری دارو	[103]
MSN@BTA@MPN	کپسول	اسیدتانیک	Fe^{3+}	رهایش با تغییر pH محافظت بالا برای مس	[104]
SA/PCA/Fe	هیدروژل	پروتوکاتچوئیک اسید	Fe^{3+}	آزادسازی کنترل شده آنتوسیانین‌ها در دستگاه گوارش استحکام ژل بالا ظرفیت نگه‌داری آب بالا مدول ذخیره‌سازی بالا	[105]

تصویربرداری از تومور. کاربرد شبکه‌های فلزی ـ فنولی برای پزشکی دقیق هدایت شده با تصویربرداری، در سال‌های اخیر به طور گسترده‌ای مورد بررسی قرار گرفته است. با بهره‌مندی از ویژگی‌های خاص یون‌های فلزی و مواد بارگذاری شده، انواع روش‌های تصویربرداری پزشکی و تصویربرداری فتوآکوستیک، همگی برای ترکیب با شبکه‌های فلزی ـ فنولی در نظر گرفته می‌شوند. تصویربرداری تشدید مغناطیسی و سی‌تی‌اسکن به‌عنوان روش‌های معمول تصویربرداری پزشکی، سال‌هاست که به طور وسیعی در کلینیک‌ها استفاده می‌شوند. برای تشخیص دقیق تومورها و بافت‌های طبیعی، برخی از مواد حاجب خاص برای توزیع داخل وریدی مورد نیاز است [106]. کمپلکس‌های پلی-فنول مبتنی بر آهن به طور گسترده‌ای به عنوان ماده حاجب در تشخیص تومور مورد استفاده قرار می‌گیرند، با این حال، به دلیل بی‌نظمی ساختارهای لیگاند پلی‌فنول طبیعی، تعیین تأثیر ساختار لیگاندها بر خواص کنتراست آن‌ها چالش‌برانگیز است. ون و همکاران، بر اساس دندریمرها، یک سری از ترکیبات پلی‌فنول با ساختارهای ساده و منظم با یون آهن طراحی کردند تا تأثیر ساختارهای پلی‌فنول‌ها بر عملکرد کنتراست آن‌ها بررسی شود. کمپلکس‌های پلی‌فنول جدید مبتنی بر یون آهن بر اساس لیگاندهای فنولی با تقویت منظم گروه‌های هیدروکسیل خود و تبادل پروتون مؤثر ایجاد شده توسط شبکه پیوند هیدروژنی بین گروه‌های هیدروکسیل فنولی و آب، کنتراست را بهبود بخشیدند. بر این اساس، خواص عوامل کنتراست مبتنی بر یون آهن می‌تواند با اصلاح ساختار هماهنگی آن‌ها بهبود یابد و بدین طریق، توسعه کمپلکس‌های مبتنی بر یون آهن را که اثر تصویربرداری تشدید مغناطیسی عالی برای تشخیص بیماری از خود نشان می‌دهند، تسهیل نماید [107]. نانوذرات مهندسی شده پاسخگو به پارامترهای ریزمحیط تومور مانند pH، به عنوان حامل دارو و برای تصویربرداری رزونانس مغناطیسی به عنوان عوامل کنتراست توسعه یافته‌اند. در تحقیقات جیانگ و همکاران، یون منگنز هماهنگ شده با اسید پلی‌اکریلیک و نانوذرات هیدروکسی-آپاتیت دوپ شده با فلوئور برای بارگذاری دوکسوروبیسین و عامل ایجاد کنتراست در تصویربرداری رزونانس مغناطیسی گسترش یافته‌اند. شبکه فلزی ـ فنولی که از اسیدتانیک و یون آهن تشکیل شده بود، با موفقیت بر روی سطح حامل دارو فعال شد. از طرف دیگر، شبکه فلزی ـ فنولی حساس به pH، سازگاری زیستی و اثربخشی درمانی را بهبود بخشید و در عین حال، از انتشار زودرس دارو در یک محیط خنثی جلوگیری کرد. ساختار مزوپور نانوذرات با پراکندگی خوب، سطح ویژه بالا و اندازه منافذ بزرگ، به بیش از ۹۰ درصد راندمان کپسولاسیون برای دارو رسید. اتصال یون منگنز به پروتئین منجر به افزایش استراحت و کنتراست تصویربرداری رزونانس مغناطیسی می‌شود. چنین نانوذراتی با پاسخ‌دهی حساس به pH، پتانسیل بالایی برای تشخیص تومور و هم‌افزایی درمانی دارند (شکل ـ ۸) [108]. در (جدول ۶) جزئیات نمونه‌های مواد حاجب بر پایه شبکه‌های فلزی ـ فنولی گزارش شده است.



شکل ۸ تصویر شماتیک از نانوذرات هیدروکسی‌آپاتیت دوپ شده با فلوئور حاوی شبکه منگنز/ اسید پلی‌اکریلیک بارگذاری شده با دوکسوروبیسین به عنوان عامل ایجاد کنتراست در تصویربرداری تشدید مغناطیسی [108]

جدول ۶ نمونه‌هایی از کاربرد اشکال مختلف بیومواد مبتنی بر شبکه فلزی ـ فنولی در تصویربرداری از تومور

کد نمونه	ساختار ماده برپایه شبکه فلزی ـ فنولی	بخش پلی‌فنول	یون فلزی	عملکرد	منابع
Fe^{3+}–P1–PVP Fe^{3+}–P2–PVP	نانوذرات	اسیدتانیک اپی‌گالوکاتچین گالات	Fe^{3+}	افزایش کنتراست در تصویربرداری رزونانس مغناطیسی	[۱۰۷]
Mn_xFHA-PAA-DOX@TA-Fe	نانوذرات	اسیدتانیک	Fe^{3+}	جلوگیری از آگلومره شدن ذرات هیدروکسی‌آپاتیت حساس به pH زیست‌سازگاری بالا بهبود اثربخشی درمانی افزایش کنتراست	[۱۰۸]

جمع‌بندی

این مطالعه، یک نمای کلی از ساخت و کاربرد شبکه‌های فلزی ـ فنولی در زمینه زیست‌پزشکی را نمایش داد. پلی‌فنول‌های چندمنظوره را می‌توان برای ترکیب با یون‌های فلزی برای دستیابی به ساخت سریع، آسان و سبز نانوذرات (خودمونتاژ مستقیم)، نانوکپسول‌ها (با قالب‌ها)، یا نانوپوشش‌ها (با زیرلایه‌ها) استفاده کرد. برای ویژگی‌های خاصی مانند ضدسرطانی، ضدمیکروبی، ضداکسیدانی، واکنش‌پذیری چندگانه، توزیع هدفمند و توانایی مهار رادیکال می‌توان مجموعه‌ای از ترکیبات را برای اصلاح شبکه‌های فلزی ـ فنولی طراحی و آن‌ها را با عملکردهای بیشتری مجهز کرد. تطبیق‌پذیری پوشش‌های شبکه فلزی ـ فنولی و نانوساختارها، درک نسبت به اهمیت رابط مواد زیستی و کنترل آن‌ها بر فرایندهای بیولوژیکی را عمیق‌تر می‌کند. انتظار می‌رود که پوشش‌های شبکه فلزی ـ فنولی را بتوان به عنوان یک فناوری پلتفرم جهانی یا به عنوان یک ماده جذاب برای ساخت رابطهای زیست‌فعال به سمت کاربردهای پزشکی

گسترده‌تر مورد استفاده قرار داد. در نهایت، گستره ترکیب تقریبا بی‌نهایت پلی‌فنول‌های مختلف با فلزات متفاوت به این معنی است که این میدان، تازه شروع به کشف پتانسیل واقعی پوشش‌های شبکه‌های فلزی ـ فنولی کرده است و هنوز کارهای بسیاری برای انجام وجود دارد. علاوه بر آن، شبکه‌های فلزی ـ فنولی در مورد درمان تومور سرطانی، با اصلاح هدف‌گیری فعال و غیرفعال تومور می‌توانند تجمع دارو در موضع تومور را به میزان زیادی افزایش دهند. در همین حال، تغییر داروهای بارگذاری شده یا مرتبط، عملکرد مناسب شبکه‌های فلزی ـ فنولی را برای روش‌های مختلف درمانی امکان‌پذیر می‌سازد. شبکه‌های فلزی ـ فنولی به عنوان نانوپلتفرم عملکردی می‌توانند ترکیبی از استراتژی‌های درمان چندوجهی را داشته و به اثر درمانی هم‌افزایی منجر شوند. با توجه به وجود تفاوت‌های فردی بیمار، طراحی شخصی و سفارشی درمان‌های ترکیبی بر اساس شبکه‌های فلزی ـ فنولی مورد نیاز است. امید است که شبکه‌های فلزی ـ فنولی بهینه با اثربخشی درمان تومور بر حسب تقاضا همراه با توانایی تشخیص دقیق جهت درمان بیماران گرفتار تومور یا افزایش طول عمر آن‌ها بررسی و طراحی شوند. در نهایت، با توسعه بیشتر علم مواد، انتظار می‌رود که مواد زیستی مبتنی بر شبکه‌های فلزی ـ فنولی منطقی‌تر طراحی شده و به یک پلتفرم چندمنظوره مناسب برای کاربردهای زیست‌پزشکی پیشرفته تبدیل شوند.

تقدیر و تشکر

مراجع

[1] Z. Guo, W. Xie, J. Lu, X. Guo, J. Xu, W. Xu, Y. Chi, N. Takuya, H. Wu, L. Zhao, “Tannic acid-based metal phenolic networks for bio-applications: A review,” *Journal of Materials Chemistry B,* vol. 9, no. 20, pp. 4098-4110, 2021.

[2] S. Said, S. Mahamoud, T. Wang, Y. N. Feng, Y. Ren, Z. P. Zhao, “Recent Progress in Membrane Technologies Based on Metal–Phenolic Networks: A Review,” *Industrial & Engineering Chemistry Research*, vol. 61, no. 41, pp. 15030-15045, 2022.

[3] X. Gao, Q. Wang, L. Ren, P. Gong, M. He, W. Tian, W. Zhao, “Metal-phenolic networks as a novel filler to advance multi-functional immunomodulatory biocomposites,” *Chemical Engineering Journal*, vol. 426, pp. 131825, 2021.

[4] Q. Li, W. Xiao, F. Zhang, Q. Liu, J. Ye, H. Dong, X. Cao, “Tannic acid-derived metal-phenolic networks facilitate PCL nanofiber mesh vascularization by promoting the adhesion and spreading of endothelial cells,” *Journal of Materials Chemistry B*, vol. 6, no. 18, pp. 2734-2738, 2018.

[5] O. Zhang, K. Huang, J. Tan, X. Lei, L. Huang, Y. Song, Q. Li, C. Zou, H. Xie, “Metal-phenolic networks modified polyurethane as periosteum for bone regeneration,” *Chinese Chemical Letters*, vol. 33, no. 3, pp. 1623-1626, 2022.

[6] S. Pan, E. Goudeli, J. Chen, Z. Lin, Q. Z. Zhong, W. Zhang, H. Yu, R. Guo, J. J. Richardson, F. Caruso, “Exploiting supramolecular dynamics in metal–phenolic networks to generate metal–oxide and metal–carbon networks,” *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 60, no. 26, pp. 14586-14594, 2021.

[7] G. Yun, S. Pan, T. Y. Wang, J. Guo, J. J. Richardson, F. Caruso, “Synthesis of metal nanoparticles in metal- phenolic networks: catalytic and antimicrobial applications of coated textiles,” *Advanced Healthcare Materials*, vol. 7, no. 5, p. 1700934, 2018.

[8] C. Zhang, L. Huang, D. W. Sun, H. Pu, “Interfacing metal-polyphenolic networks upon photothermal gold nanorods for triplex-evolved biocompatible bactericidal activity,” *Journal of Hazardous Materials*, vol. 426, p. 127824, 2022.

[9] Y. Yao, Y. Zhou, L. Liu, Y. Xu, Q. Chen, Y. Wang, S. Wu, Y. Deng, J. Zhang, A. Shao, "Nanoparticle-based drug delivery in cancer therapy and its role in overcoming drug resistance," *Frontiers in Molecular Biosciences*, no. 7, p. 193, 2022.

[10] B. Kumar, K. Jalodia, P. Kumar, H. K. Gautam, "Recent advances in nanoparticle-mediated drug delivery," *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, vol. 41, pp. 260-268, 2017.

[11] W. Xie, Z. Guo, L. Zhao, Y. Wei, "Metal-phenolic networks: facile assembled complexes for cancer theranostics," *Theranostics*, vol. 11, no. 13, pp. 6407-6426, 2021.

[12] X. Meng, L. Chen, R. Lv, M. Liu, N. He, Z. Wang, "A metal–phenolic network-based multifunctional nanocomposite with pH-responsive ROS generation and drug release for synergistic chemodynamic/photothermal/chemo-therapy," *Journal of Materials Chemistry B*, vol. 8, no. 10, pp. 2177-2188, 2020.

[13] Y. Li, Y. Miao, L. Yang, Y. Zhao, K. Wu, Z. Lu, Z. Hu, J. Guo, "Recent Advances in the Development and Antimicrobial Applications of Metal–Phenolic Networks," *Advanced Science*, vol. 9, no. 27, p. 2202684, 2022.

[14] S. Zhou, H. Tian, J. Yan, Z. Zhang, G. Wang, X. Yu, W. Sang, "IR780/Gemcitabine-conjugated metal-phenolic network enhanced photodynamic cancer therapy," *Chinese Chemical Letters*, vol. 35, no. 1, p. 108312, 2024.

[15] Y. Wen, J. Hu, J. Liu, M. Li, "Degradable carrier-free metal–phenolic network theranostic agent with targeted mitochondrial damage for efficient cancer theranostics," *Chemistry of Materials*, vol. 33, no. 17, pp. 7089-7099, 2021.

[16] V. Gugleva, N. Ivanova, Y. Sotirova, V. Andonova, "Dermal drug delivery of phytochemicals with phenolic structure via lipid-based nanotechnologies," *Pharmaceuticals*, vol. 14, no. 9, p. 837, 2021.

[17] Q. Dai, Q. Yu, Y. Tian, X. Xie, A. Song, F. Caruso, J. Hao, J. Cui, "Advancing metal–phenolic networks for visual information storage," *ACS Applied Materials & Interfaces*, vol. 11, no. 32, pp. 29305-29311, 2019.

[18] Q. Z. Zhong, S. Pan, M. A. Rahim, G. Yun, J. Li, Y. Ju, Z. Lin, "Spray assembly of metal–phenolic networks: formation, growth, and applications," *ACS Applied Materials & Interfaces*, vol. 10, no. 39, pp. 33721-33729, 2018.

[19] C. J. Kim, F. Ercole, Y. Ju, S. Pan, J. Chen, Y. Qu, J. F. Quinn, F. Caruso, "Synthesis of Customizable Macromolecular Conjugates as Building Blocks for Engineering Metal–Phenolic Network Capsules with Tailorable Properties," *Chemistry of Materials*, vol. 33, no. 21, pp. 8477-8488, 2021.

[20] S. Pan, E. Goudeli, J. Chen, Z. Lin, Q. Z. Zhong, W. Zhang, H. Yu, R. Guo, J. J. Richardson, F. Caruso, "Exploiting supramolecular dynamics in metal–phenolic networks to generate metal–oxide and metal–carbon networks," *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 60, no. 26, pp. 14586-14594, 2021.

[21] D. Wu, Y. Dai, Y. Huang, J. Gao, H. Liang, M. Eid, Q. Deng, B. Zhou, "Metal–phenolic network covering on zein nanoparticles as a regulator on the oil/water interface," *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, vol. 68, no. 31, pp. 8471-8482, 2020.

[22] I. Ignat, I. Volf, V. I. Popa, "A critical review of methods for characterisation of polyphenolic compounds in fruits and vegetables," *Food Chemistry*, vol. 126, no. 4, pp. 1821-1835, 2011.

[23] A. Munin, F. Edwards-Lévy, "Encapsulation of natural polyphenolic compounds; a review," *Pharmaceutics*, vol. 3, no. 4, pp. 793-829, 2011.

[24] A. Mihanfar, M. Nouri, L. Roshangar, M. H. Khadem-Ansari, "Polyphenols: Natural compounds with promising potential in treating polycystic ovary syndrome," *Reproductive Biology*, vol. 21, no. 2, p. 100500, 2021.

[25] Y. Zhou, J. Zheng, Y. Li, D. P. Xu, S. Li, Y. M. Chen, H. B. Li, "Natural polyphenols for prevention and treatment of cancer," *Nutrients*, vol. 8, no. 8, p. 515, 2016.

[26] S. Sajadimajd, R. Bahramsoltani, A. Iranpanah, J. K. Patra, G. Das, S. Gouda, and R. Rahimi, "Advances on natural polyphenols as anticancer agents for skin cancer," *Pharmacological Research*, no. 151, pp. 104584, 2020.

[27] H. Wang, C. Wang, Y. Zou, J. Hu, Y. Li, and Y. Cheng, "Natural polyphenols in drug delivery systems: Current status and future challenges," *Giant*, vol. 3, p. 100022, 2020.

[28] P. B. Bhosale, S. E. Ha, P. Vetrivel, H. H. Kim, S. Min Kim, and G. Sup Kim, "Functions of polyphenols and its anticancer properties in biomedical research: a narrative review," *Translational Cancer Research*, vol. 9, no. 12, pp. 7619, 2020.

[29] H. Geng, Q. Z. Zhong, J. Li, Z. Lin, J. Cui, F. Caruso, and J. Hao, "Metal ion-directed functional metal–phenolic materials," *Chemical Reviews*, vol. 122, no. 13, pp. 11432-11473, 2022.

[30] G. Fan, J. Cottet, M. R. Rodriguez-Otero, P. Wasuwanich, and A. L. Furst, "Metal–phenolic networks as versatile coating materials for biomedical applications," *ACS Applied Bio Materials*, vol. 5, no. 10, pp. 4687-4695, 2022.

[31] J. Guo, J. J. Richardson, Q. A. Besford, A. J. Christofferson, Y. Dai, C. W. Ong, and B. L. Tardy, "Influence of ionic strength on the deposition of metal–phenolic networks," *Langmuir*, vol. 33, no. 40, pp. 10616-10622, 2017.

[32] G. Lin, M. A. Rahim, M. G. Leeming, C. Cortez-Jugo, Q. A. Besford, Y. Ju, Q. Z. Zhong, S. T. Johnston, J. Zhou, and F. Caruso, "Selective metal–phenolic assembly from complex multicomponent mixtures," *ACS Applied Materials & Interfaces*, vol. 11, no. 19, pp. 17714-17721, 2019.

[33] J. Zhou, Z. Lin, Y. Ju, M. A. Rahim, J. J. Richardson, and F. Caruso, "Polyphenol-mediated assembly for particle engineering," *Accounts of Chemical Research*, vol. 53, no. 7, pp. 1269-1278, 2020.

[34] Y. Zhang, L. Shen, Q. Z. Zhong, and J. Li, "Metal-phenolic network coatings for engineering bioactive interfaces," *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, vol. 205, p. 111851, 2021.

[35] Z. Huang, S. Yin, J. Zhang, and N. Zhang, "Recent advances in membrane hydrophilic modification with plant polyphenol- inspired coatings for enhanced oily emulsion separation," *Journal of Applied Polymer Science*, vol. 138, no. 25, p. 50587, 2021.

[36] J. Guo, Y. Ping, H. Ejima, K. Alt, M. Meissner, J. J. Richardson, and Y. Yan, "Engineering multifunctional capsules through the assembly of metal–phenolic networks," *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 53, no. 22, pp. 5546-5551, 2014.

[37] C. Yang and Z. Suo, "Hydrogel ionotronics," *Nature Reviews Materials*, vol. 3, no. 6, pp. 125-142, 2018.

[38] N. Micale, A. Citarella, M. S. Molonia, A. Speciale, F. Cimino, A. Saija, and M. Cristani, "Hydrogels for the delivery of plant-derived (poly) phenols," *Molecules*, vol. 25, no. 14, pp. 3254, 2020.

[39] A. Andersen, Y. Chen, and H. Birkedal, “Bioinspired metal–polyphenol materials: Self-healing and beyond,” *Biomimetics*, vol. 4, no. 2, p. 30, 2019.

[40] B. Zhang, Y. Qin, L. Yang, Y. Wu, N. Chen, M. Li, and Y. Li, “A polyphenol-network-mediated coating modulates inflammation and vascular healing on vascular stents,” *ACS Nano*, vol. 16, no. 4, pp. 6585-6597, 2022.

[41] H. Ejima, J. J. Richardson, and F. Caruso, “Metal-phenolic networks as a versatile platform to engineer nanomaterials and biointerfaces,” *Nano Today*, no. 12, pp. 136-148, 2017.

[42] H. Okumura, “Application of phenolic compounds in plants for green chemical materials,” *Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry*, vol. 27, p. 100418, 2021.

[43] S. Lee, Y. Y. Chang, J. Lee, S. K. M. Perikamana, E. Mi Kim, Y. H. Jung, J. H. Yun, and H. Shin, “Surface engineering of titanium alloy using metal-polyphenol network coating with magnesium ions for improved osseointegration,” *Biomaterials Science*, vol. 8, no. 12, pp. 3404-3417, 2020.

[44] D. Wang, J. Xing, Y. Zhang, Z. Guo, S. Deng, Z. Guan, and B. He, “Metal–Phenolic Networks for Chronic Wounds Therapy,” *International Journal of Nanomedicine*, pp. 6425-6448, 2023.

[45] Z. Yang, W. Guo, P. Yang, J. Hu, G. Duan, X. Liu, Z. Gu, and Y. Li, “Metal-phenolic network green flame retardants,” *Polymer*, vol. 221, p. 123627, 2021.

[46] Y. Wang, Y. Zou, Y. Wu, T. Wei, K. Lu, L. Li, and Y. Lin, “Universal antifouling and photothermal antibacterial surfaces based on multifunctional metal–phenolic networks for prevention of biofilm formation,” *ACS Applied Materials & Interfaces*, vol. 13, no. 41, pp. 48403-48413, 2021.

[47] G. Liu, K. Li, H. Wang, L. Ma, L. Yu, and Y. Nie, “Stable fabrication of zwitterionic coating based on copper-phenolic networks on contact lens with improved surface wettability and broad-spectrum antimicrobial activity,” *ACS Applied Materials & Interfaces*, vol. 12, no. 14, pp. 16125-16136, 2020.

[48] J. Park, L. Chi, H. Y. Kwon, J. Lee, S. Kim, S. Hong, “Decaffeinated green tea extract as a nature-derived antibiotic alternative: An application in antibacterial nano-thin coating on medical implants,” *Food Chemistry*, vol. 383, p. 132399, 2022.

[49] P. K. Balne, S. Harini, C. Dhand, N. Dwivedi, M. L. S. Chalasani, N. K. Verma, V. A. Barathi, R. Beuerman, R. Agrawal, R. Lakshminarayanan, “Surface characteristics and antimicrobial properties of modified catheter surfaces by polypyrogallol and metal ions,” *Materials Science and Engineering: C*, vol. 90, pp. 673-684, 2018.

[50] Q. Tu, X. Shen, Y. Liu, Q. Zhang, X. Zhao, M. F. Maitz, T. Li, “A facile metal–phenolic–amine strategy for dual-functionalization of blood-contacting devices with antibacterial and anticoagulant properties,” *Materials Chemistry Frontiers*, vol. 3, no. 2, pp. 265-275, 2019.

[51] L. Liu, H. Shi, H. Yu, R. Zhou, J. Yin, S. Luan, “One-step hydrophobization of tannic acid for antibacterial coating on catheters to prevent catheter-associated infections,” *Biomaterials Science*, vol. 7, no. 12, pp. 5035-5043, 2019.

[52] S. Tang, K. Chi, Q. Yong, J. M. Catchmark, “Synthesis of cationic bacterial cellulose using a templated metal phenolic network for antibacterial applications,” *Cellulose*, vol. 28, pp. 9283-9296, 2021.

[53] J. J. Richardson, W. Liao, J. Li, B. Cheng, C. Wang, T. Maruyama, B. L. Tardy, "Rapid assembly of colorless antimicrobial and anti-odor coatings from polyphenols and silver," *Scientific Reports*, vol. 12, no. 1, pp. 2071, 2022.

[54] I. S. Raja, D. R. Preeth, M. Vedhanayagam, S. H. Hyon, D. Lim, B. Kim, S. Rajalakshmi, D. W. Han, "Polyphenols-loaded electrospun nanofibers in bone tissue engineering and regeneration," *Biomaterials Research*, vol. 25, pp. 1-16, 2021

[55] Z. Yuan, Z. Wan, C. Gao, Y. Wang, J. Huang, Q. Cai, "Controlled magnesium ion delivery system for in situ bone tissue engineering," *Journal of Controlled Release*, vol. 350, pp. 360-376, 2022.

[56] Y. Xie, S. Chen, X. Peng, X. Wang, Z. Wei, J. J. Richardson, K. Liang, H. Ejima, J. Guo, C. Zhao, "Alloyed nanostructures integrated metal-phenolic nanoplatform for synergistic wound disinfection and revascularization," *Bioactive Materials*, vol. 16, pp. 95-106, 2022.

[57] L. Song, "Calcium and bone metabolism indices," *Advances in Clinical Chemistry*, vol. 82, pp. 1-46, 2017.

[58] J. Guo, X. Tian, D. Xie, K. Rahn, E. Gerhard, M. L. Kuzma, D. Zhou, "Citrate- based tannin- bridged bone composites for lumbar fusion," *Advanced Functional Materials*, vol. 30, no. 27, p. 2002438, 2020.

[59] S. Vimalraj, S. Rajalakshmi, S. Saravanan, D. R. Preeth, R. LA Vasanthi, M. Shairam, S. Chatterjee, "Synthesis and characterization of zinc-silibinin complexes: A potential bioactive compound with angiogenic, and antibacterial activity for bone tissue engineering," *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, vol. 167, pp. 134-143, 2018.

[60] Z. Hussain, I. Ullah, X. Liu, W. Shen, P. Ding, Y. Zhang, T. Gao, M. Mansoorianfar, T. Gao, R. Pei, "Tannin-reinforced iron substituted hydroxyapatite nanorods functionalized collagen-based composite nanofibrous coating as a cell-instructive bone-implant interface scaffold," *Chemical Engineering Journal*, vol. 438, pp. 135611, 2022.

[61] L. Ren, P. Gong, X. Gao, Q. Wang, L. Xie, W. Tang, J. Long, C. Liu, W. Tian, M. He, "Metal–phenolic networks acted as a novel bio-filler of a barrier membrane to improve guided bone regeneration via manipulating osteoimmunomodulation," *Journal of Materials Chemistry B*, vol. 10, no. 48, pp. 10128-10138, 2022.

[62] Y. Chen, W. Xu, M. Shafiq, D. Song, T. Wang, Z. Yuan, X. Xie, "Injectable nanofiber microspheres modified with metal phenolic networks for effective osteoarthritis treatment," *Acta Biomaterialia*, vol. 157, pp. 593-608, 2023.

[63] Y. Zhang, Y. Chen, T. Ding, Y. Zhang, D. Yang, Y. Zhao, J. Liu, "Janus porous polylactic acid membranes with versatile metal–phenolic interface for biomimetic periodontal bone regeneration," *NPJ Regenerative Medicine*, vol. 8, no. 1, pp. 1-28, 2023.

[64] A. C. O. Gonzalez, T. F. Costa, Z. A. Andrade, A. R. A. P. Medrado, "Wound healing-A literature review," *Anais Brasileiros de Dermatologia*, vol. 91, pp. 614-620, 2016.

[65] X. Lin, H. Zhang, S. Li, L. Huang, R. Zhang, L. Zhang, A. Yu, B. Duan, "Polyphenol-driving assembly for constructing chitin-polyphenol-metal hydrogel as wound dressing," *Carbohydrate Polymers*, vol. 290, pp. 119444, 2022.

[66] S. Mao, Y. Ren, S. Chen, D. Liu, X. Ye, J. Tian, “Development and characterization of pH responsive sodium alginate hydrogel containing metal-phenolic network for anthocyanin delivery,” *Carbohydrate Polymers*, vol. 320, p. 121234, 2023.

[67] L. Sukhodub, M. Kumeda, L. Sukhodub, V. Bielai, M. Lyndin, “Metal ions doping effect on the physicochemical, antimicrobial, and wound healing profiles of alginate-based composite,” *Carbohydrate Polymers*, vol. 304, p. 120486, 2023.

[68] H. Wang, Z. Xu, Q. Li, J. Wu, “Application of metal-based biomaterials in wound repair,” *Engineered Regeneration*, vol. 2, pp. 137-153, 2021.

[69] C. Zhang, L. Huang, D. W. Sun, H. Pu, “Interfacing metal-polyphenolic networks upon photothermal gold nanorods for triplex-evolved biocompatible bactericidal activity,” *Journal of Hazardous Materials*, vol. 426, p. 127824, 2022.

[70] C. Chen, P. Zhou, C. Huang, R. Zeng, L. Yang, Z. Han, Y. Qu, C. Zhang, “Photothermal-promoted multi-functional dual network polysaccharide hydrogel adhesive for infected and susceptible wound healing,” *Carbohydrate Polymers*, vol. 273, p. 118557, 2021.

[71] Y. Li, R. Fu, Z. Duan, C. Zhu, D. Fan, “Construction of multifunctional hydrogel based on the tannic acid-metal coating decorated MoS_2 dual nanozyme for bacteria-infected wound healing,” *Bioactive Materials*, vol. 9, pp. 461-474, 2022.

[72] Y. Xie, S. Chen, X. Peng, X. Wang, Z. Wei, J. J. Richardson, K. Liang, H. Ejima, J. Guo, C. Zhao, “Alloyed nanostructures integrated metal-phenolic nanoplatform for synergistic wound disinfection and revascularization,” *Bioactive Materials*, vol. 16, pp. 95-106, 2022

[73] J. Zhu, H. Zhou, E. M. Gerhard, S. Zhang, F. I. P. Rodríguez, T. Pan, H. Yang, Y. Lin, J. Yang, H. Cheng, “Smart bioadhesives for wound healing and closure,” *Bioactive Materials*, vol. 19, pp. 360-375, 2023

[74] X. Ke, Z. Dong, S. Tang, W. Chu, X. Zheng, L. Zhen, X. Chen, C. Ding, J. Luo, J. Li, “A natural polymer based bioadhesive with self-healing behavior and improved antibacterial properties,” *Biomaterials Science*, vol. 8, no. 15, pp. 4346-4357, 2020

[75] Y. Liang, Z. Li, Y. Huang, R. Yu, B. Guo, “Dual-dynamic-bond cross-linked antibacterial adhesive hydrogel sealants with on-demand removability for post-wound-closure and infected wound healing,” *ACS Nano*, vol. 15, no. 4, pp. 7078-7093, 2021

[76] N. Ninan, A. Forget, V. P. Shastri, N. H. Voelcker, A. Blencowe, “Antibacterial and anti-inflammatory pH-responsive tannic acid-carboxylated agarose composite hydrogels for wound healing,” *ACS Applied Materials & Interfaces*, vol. 8, no. 42, pp. 28511-28521, 2016

[77] M. A. Soobrattee, T. Bahorun, O. I. Aruoma, “Chemopreventive actions of polyphenolic compounds in cancer,” *Biofactors*, vol. 27, no. 1-4, pp. 19-35, 2006

[78] A. F. Vladu, D. Ficai, A. G. Ene, A. Ficai, “Combination Therapy Using Polyphenols: An efficient way to improve antitumoral activity and reduce resistance,” *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 23, no. 18, pp. 10244, 2022

[79] Z. Zhang, L. Xie, Y. Ju, Y. Dai, “Recent advances in metal- phenolic networks for cancer theranostics,” *Small*, vol. 17, no. 43, pp. 2100314, 2021

[80] Y. Chang, P. Cui, S. Zhou, L. Qiu, P. Jiang, S. Chen, C. Wang, J. Wang, “Metal-phenolic network for cancer therapy,” *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, pp. 104194, 2023

[81] J. X. Fan, D. W. Zheng, W. W. Mei, S. Chen, S. Y. Chen, S. X. Cheng, X. Z. Zhang, “A metal–polyphenol network coated nanotheranostic system for metastatic tumor treatments,” *Small*, vol. 13, no. 48, pp. 1702714, 2017.

[82] Y. Xu, Y. Guo, C. Zhang, M. Zhan, L. Jia, S. Song, C. Jiang, M. Shen, X. Shi, “Fibronectin-coated metal–phenolic networks for cooperative tumor chemo-/chemodynamic/immune therapy via enhanced ferroptosis-mediated immunogenic cell death,” *ACS Nano*, vol. 16, no. 1, pp. 984-996, 2022.

[83] Z. Zhang, B. Li, L. Xie, W. Sang, H. Tian, J. Li, G. Wang, Y. Dai, “Metal-phenolic network-enabled lactic acid consumption reverses immunosuppressive tumor microenvironment for sonodynamic therapy,” *ACS Nano*, vol. 15, no. 10, pp. 16934-16945, 2021.

[84] C. Zhang, J. Li, C. Yang, S. Gong, H. Jiang, M. Sun, C. Qian, “A pH-sensitive coordination polymer network-based nanoplatform for magnetic resonance imaging-guided cancer chemo-photothermal synergistic therapy,” *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, vol. 23, p. 102071, 2020.

[85] Q. Xie, S. Li, X. Feng, J. Shi, Y. Li, G. Yuan, C. Yang, Y. Shen, L. Kong, Z. Zhang, “All-in-one approaches for triple-negative breast cancer therapy: metal-phenolic nanoplatform for MR imaging-guided combinational therapy,” *Journal of Nanobiotechnology*, vol. 20, no. 1, p. 226, 2022.

[86] Z. Liu, Z. Le, L. Lu, Y. Zhu, C. Yang, P. Zhao, Z. Wang, J. Shen, L. Liu, Y. Chen, “Scalable fabrication of metal–phenolic nanoparticles by coordination-driven flash nanocomplexation for cancer theranostics,” *Nanoscale*, vol. 11, no. 19, pp. 9410-9421, 2019.

[87] C. Liu, L. Guo, Y. Wang, J. Zhang, C. Fu, “Delivering metal ions by nanomaterials: Turning metal ions into drug-like cancer theranostic agents,” *Coordination Chemistry Reviews*, vol. 494, p. 215332, 2023.

[88] M. H. Zhu, X. D. Zhu, M. Long, X. Lai, Y. Yuan, Y. Huang, L. Zhang, “Metal- Coordinated Adsorption of Nanoparticles to Macrophages for Targeted Cancer Therapy,” *Advanced Functional Materials*, vol.=. 33, p. 2214842, 2023.

[89] Q. Li, Z. Dong, M. Chen, L. Feng, “Phenolic molecules constructed nanomedicine for innovative cancer treatment,” *Coordination Chemistry Reviews*, vol. 439, p. 213912, 2021.

[90] X. Feng, Q. Xie, H. Xu, T. Zhang, X. Li, Y. Tian, H. Lan, L. Kong, Z. Zhang, “Yeast microcapsule mediated natural products delivery for treating ulcerative colitis through anti-inflammatory and regulation of macrophage polarization,” *ACS Applied Materials & Interfaces*, vol. 14, no. 27, pp. 31085-31098, 2022.

[91] S. R. Li, F. Y. Huo, H. Q. Wang, J. Wang, C. Xu, B. Liu, L. L. Bu, “Recent advances in porous nanomaterials-based drug delivery systems for cancer immunotherapy,” *Journal of Nanobiotechnology*, vol. 20, no. 1, p. 277, 2022.

[92] J. X. Fan, D. W. Zheng, L. Rong, J. Y. Zhu, S. Hong, C. Li, Z. S. Xu, S. X. Cheng, X. Z. Zhang, "Targeting epithelial-mesenchymal transition: Metal organic network nano-complexes for preventing tumor metastasis," *Biomaterials*, vol. 139, pp. 116-126, 2017.

[93] B. Yang, S. Zhou, J. Zeng, L. Zhang, R. Zhang, K. Liang, L. Xie, "Super-assembled core-shell mesoporous silica-metal-phenolic network nanoparticles for combinatorial photothermal therapy and chemotherapy," *Nano Research*, vol. 13, pp. 1013-1019, 2020.

[94] J. Su, T. Liao, Z. Ren, Y. Kuang, W. Yu, Q. Qiao, B. Jiang, X. Chen, Z. Xu, C. Li, "Polydopamine nanoparticles coated with a metal-polyphenol network for enhanced photothermal/chemodynamic cancer combination therapy," *International Journal of Biological Macromolecules*, vol. 238, p. 124088, 2023.

[95] X. Chen, L. Wang, S. Liu, X. Luo, K. Wang, Q. He, "Cisplatin-loaded metal–phenolic network with photothermal-triggered ROS generation for chemo-photothermal therapy of cancer," *Cancer Nanotechnology*, vol. 13, no. 1, p. 41, 2022.

[96] N. Guo, Y. Xia, Y. Duan, Q. Wu, L. Xiao, Y. Shi, B. Yang, Y. Liu, "Self-enhanced photothermal-chemodynamic antibacterial agents for synergistic anti-infective therapy," *Chinese Chemical Letters*, vol. 34, no. 2, p. 107542, 2023.

[97] Y. Xu, Y. Cai, Y. Xia, Q. Wu, M. Li, N. Guo, Y. Tu, B. Yang, Y. Liu, "Photothermal nanoagent for anti-inflammation through macrophage repolarization following antibacterial therapy," *European Polymer Journal*, vol. 186, p. 111840, 2023.

[98] X. He, H. Zhu, J. Shang, M. Li, Y. Zhang, S. Zhou, G. Gong, Y. He, A. Blocki, J. Guo, "Intratumoral synthesis of transformable metal-phenolic nanoaggregates with enhanced tumor penetration and retention for photothermal immunotherapy," *Theranostics*, vol. 12, no. 14, p. 6258, 2022.

[99] Y. Wei, Z. Wei, P. Luo, W. Wei, S. Liu, "pH-sensitive metal-phenolic network capsules for targeted photodynamic therapy against cancer cells," *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, vol. 46, no. 8, pp. 1552-1561, 2018.

[100] J. H. Han, H. E. Shin, J. Lee, J. M. Kang, J. H. Park, C. G. Park, D. K. Han, I. H. Kim, W. Park, "Combination of Metal- Phenolic Network- Based Immunoactive Nanoparticles and Bipolar Irreversible Electroporation for Effective Cancer Immunotherapy," *Small*, vol. 18, no. 25, p. 2200316, 2022.

[101] J. M. Shin, G. H. Choi, S. H. Song, H. Ko, E. S. Lee, J. A. Lee, P. J. Yoo, J. H. Park, "Metal-phenolic network-coated hyaluronic acid nanoparticles for pH-responsive drug delivery," *Pharmaceutics*, vol. 11, no. 12, p. 636, 2019.

[102] Y. Gao, S. C. Yang, M. H. Zhu, X. D. Zhu, X. Luan, X. L. Liu, X. Lai, "Metal phenolic network- integrated multistage nanosystem for enhanced drug delivery to solid tumors," *Small*, vol. 17, no. 29, p. 2100789, 2021.

[103] L. Shen, Y. Zhang, J. Feng, W. Xu, Y. Chen, K. Li, X. Yang, Y. Zhao, S. Ge, Ji. Li, "Microencapsulation of Ionic Liquid by Interfacial Self-Assembly of Metal-Phenolic Network for Efficient Gastric Absorption of Oral Drug Delivery," *ACS Applied Materials & Interfaces*, vol. 14, no. 40, pp. 45229-45239, 2022.

[104] C. Guo, J. Cao, Z. Chen, "Core-shell mesoporous silica–metal–phenolic network microcapsule for the controlled release of corrosion inhibitor," *Applied Surface Science*, vol. 605, p. 15474, 2022.

[105] S. Mao, Y. Ren, S. Chen, D. Liu, X. Ye, J. Tian, "Development and characterization of pH responsive sodium alginate hydrogel containing metal-phenolic network for anthocyanin delivery," *Carbohydrate Polymers*, vol. 320, p. 121234, 2023.

[106] J. H. Han, H. E. Shin, J. Lee, J. M. Kang, J. H. Park, C. G. Park, D. K. Han, I. H. Kim, W. Park, "Combination of Metal- Phenolic Network- Based Immunoactive Nanoparticles and Bipolar Irreversible Electroporation for Effective Cancer Immunotherapy," *Small*, vol. 18, no. 25, p. 2200316, 2022.

[107] Y. Wan, L. An, Z. Zhu, Q. Tian, J. Lin, S. Yang, "Iron–polyphenol dendritic complexes for regulating amplification of phenolic hydroxyl groups to improve magnetic resonance imaging," *Chemical Engineering Journal*, vol. 458, p. 141322, 2023.

[108] W. Jiang, Q. Wang, D. Cui, L. Han, L. Chen, J. Xu, N. Niu, "Metal-polyphenol network coated magnetic hydroxyapatite for pH-activated MR imaging and drug delivery," *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, vol. 222, p. 113076, 2023.